

DIE ZÜRCHER STUFENPLANSTUDIE: VERGLEICH
SYSTEMATISCHER THERAPIEALGORITHMEN MIT DER
STANDBEHANDLUNG BEI PATIENTEN MIT UNIPOLARER
DEPRESSION UND DEREN NEUROPSYCHOLOGISCHE
CHARAKTERISIERUNG IM VERLAUF

Abhandlung
zur Erlangung der Doktorwürde
der Philosophischen Fakultät
der
Universität Zürich

vorgelegt von
Tristan Montani
von Salgesch VS

Angenommen im Frühjahrssemester 2011 auf Antrag
von Herrn Prof. Dr. Hans-Joachim Haug und
Herrn Prof. Dr. Dr. Martin Ekkehard Keck

Zürich 2011

Vollständiger Ausdruck der von der Philosophischen Fakultät der Universität Zürich zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Philosophie (Dr. lic. phil.) genehmigten Dissertation.

Dekan: Prof. Dr. Bernd Roeck

Gutachter: Prof. Dr. Hans-Joachim Haug

Erstgutachter und Betreuer: Prof. Dr. Dr. Martin Ekkehard Keck

Die Dissertation wurde am 08. April 2011 durch die Philosophische Fakultät angenommen.

*„When we have unified enough certain knowledge,
we will understand who we are and why we are here.“*
EDWARD O. WILSON, *CONSILIENCE* (1998)



VINCENT VAN GOGH
«An der Schwelle der Ewigkeit»
1890, Öl auf Leinwand¹

¹Quelle: The Yorck Project, 2002

DANKSAGUNG

Ich möchte mich sehr herzlich bei allen bedanken, die zum Entstehen und Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ganz herzlich danke ich meinem Erstbetreuer, PD Dr. Dr. Martin E. Keck für sein Vertrauen, seine hilfreichen Gespräche und Anregungen und für seine absolute Zuverlässigkeit. Seine fachliche Betreuung und persönliche Unterstützung begleiteten mich durch die verschiedenen Phasen der Entstehung dieser Dissertation.

Besonderer Dank gilt Professor Achim Haug, Ärztlicher Direktor der Clenia Privatklinik Schlössli, der mir als Betreuer von Beginn an die Möglichkeit zur Durchführung dieser Dissertation gab.


Auch möchte ich ganz herzlich Dr. Gregor Berger, Leitender Arzt der Clenia Privatklinik Schlössli für seine wertvollen Hinweise bei der Auswertung der Studie danken und insbesondere auch PD Dr. Mazda Adli von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin, der mir bei manchen Fragen stets weiterhelfen konnte. Danken möchte ich überdies auch Dr. Simone Reppermund für die Unterstützung bei der neuropsychologischen Teilstudie.

Ein besonderer Dank gebührt auch Dr. Malgorzata Roos von der Abteilung Biostatistik des Instituts für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Zürich, die mir wertvolle Einblicke in die Welt der Statistik gab.

Herzlichen Dank auch an die Kolleginnen und Kollegen der Clenia Privatklinik Schlössli insbesondere Dr. Dr. Charis Lengen, Dr. Rosilla Bachmann, Dr. Thomas Ingenbleek, Dr. Vanessa Meyer-Cirkel, Dr. Martin Pitterl und Dr. Samy Egli und nicht zuletzt den Lizenziatinnen und Lizienten des Psychologischen Instituts der Universität Zürich Michelle Böhm, Sandra Aschwanden und Andreas Zumstein für die konstruktive Zusammenarbeit und für die Hilfe bei der Datenerhebung und -eingabe. Dies gilt auch ganz besonders für die Assistenzpsychologinnen Anke Prinz, Isabel Hochuli, Nadja Berger und Biruta Bembejew.

Weiterhin möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Marylou Selo von der Werner Alfred Selo Stiftung zur Therapieforschung von Kopfschmerzen und Depressionen bedanken, die dieses Projekt finanziell unterstützte.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Dank der Vontobel-Stiftung aussprechen, für ihre wohlwollende zweijährige finanzielle Unterstützung dieses Forschungsprojektes und ihre Investition für eine in Zukunft effizientere Behandlung depressiver Menschen.


Ich bin überzeugt, dass gerade der nachhaltige Charakter dieses aufwendigen Projektes Vorbildfunktion für andere Kliniken hatte und einen wichtigen Beitrag zu einem besseren Verständnis und einer adäquateren Behandlung der Depression führen konnte. Diese Arbeit leistet somit einen kleinen Beitrag zur weiteren Erforschung der Depression. Ich danke allen Patientinnen und Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Zürich, im April 2011

Tristan Montani



ZUSAMMENFASSUNG

ZÜRCHER STUFENPLANSTUDIE

Einleitung: Depressive Erkrankungen gehören zu den bedeutendsten Krankheitsbildern des zentralen Nervensystems. Trotz der erheblichen Zunahme an Behandlungsoptionen und neuen, besser verträglichen Substanzen, bleiben therapieresistente depressive Störungen bis heute ein grosses Problem. 30 % – 50 % der Patienten sprechen nur teilweise auf die Behandlung an, bis zu 20 % der Fälle nehmen einen chronischen Verlauf. Als eine der Hauptursachen wird ein unzureichend koordinierter Einsatz der Therapiemöglichkeiten, d. h. eine inadäquate und unstrukturierte Behandlung angesehen. Ein Ansatzpunkt zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse liegt in der Optimierung des Therapieprozesses durch die Anwendung von Therapiealgorithmen. Diese werden mittlerweile als geeignete Instrumente zur Verbesserung der antidepressiven Therapie angesehen. Therapiealgorithmen umfassen strukturierte und systematische Behandlungsempfehlungen für den Fall, dass eine antidepressive Monotherapie nicht zu dem zuvor definierten Behandlungserfolg führt. Im Rahmen der randomisierten kontrollierten Zürcher Stufenplanstudie wurde die algorithmusgestützte Depressionsbehandlung im Vergleich zur üblichen Therapie nach freier Arztentscheidung einer Evaluation unterzogen.

Methode: Ein Patientenkollektiv ($N = 85$) mit leichter bis schwerer unipolarer Depression (mit oder ohne psychotische Symptome) (ICD-10-Kriterien), die im Zeitraum von Februar 2007 bis Februar 2009 in der Clenia Privatklinik Schlössli in Oetwil am See/Zürich stationär aufgenommen war, wurde über maximal 18 Wochen zufällig entweder einem standardisierten Behandlungsvorgehen (*Standard stepwise drug treatment regimen*, SSTR, $n = 42$) beginnend mit Escitalopram® (5 – 20 mg/d) oder Venlafaxin® (37,5 – 225 mg/d) oder einer Behandlung nach freiem ärztlichem Ermessen (*Treatment as usual*, TAU, $n = 43$) ohne spezifischer Medikamentenverschreibung zugeordnet. Als primäres Messinstrument wurde die *Hamilton Depression Scale* (HAMD₂₁) verwendet. Ein Wert von ≤ 8 galt als Remission, eine 50 %-Reduktion von der Baseline als Response. Bei Partialremission oder Therapiemisserfolg wurde die Behandlung nach der anfänglichen 6-wöchigen Antidepressiva-Monotherapie gemäss Algorithmus weitergeführt.

Ergebnisse: Die Auswertung mittels Cox Regression (Überlebenszeitanalyse) auf einer Intention-to-treat-Basis ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen (HR Remission = 0.9, $p = .743$; HR Response = 1.2, $p = .524$). Auch die Per-protocol-Analyse ($n = 46$) wurde nicht signifikant (HR Remission = 1.1, $p = .797$; HR Response = 1.4; $p = .328$). Von den untersuchten Patienten zeigten in der Stufenplangruppe 48 % und in der Kontrollgruppe 58 % eine Remission (Response 57 % vs. 60 %). Die Dropout-Rate war mit 39 % insgesamt hoch und lag bei der SSTR bei 60 % aufgrund von Protokollverstössen auf Patientenseite viel höher als in der Kontrollgruppe (33 %). Die Analyse der Zeitverläufe mittels Linearer gemischter Modelle zeigte bei der Interaktion «Gruppe*Woche» einen signifikant deutlicheren und schnelleren Symptommrückgang hinsichtlich Schwere der Depression, Angstsymptomatik, Nebenwirkungsprofil und verschiedenen Aspekten psychischer Beeinträchtigung bei der SSTR im Vergleich zu TAU. Eine genauere Analyse unerwünschter Arzneimittelwirkung mittels der Uvalg for Kliniske Undersøgelser-Nebenwirkungsskala ergab v. a. in der SSTR signifikant höhere sexuelle Dysfunktionen. Eine Nebenwirkung (Akathisie) war in der TAU-Gruppe signifikant erhöht. Wie in der Berliner Algorithmusstudie konnten in der Stufenplangruppe bis zum Zeitpunkt der Remission weniger Therapiewechsel und Polypharmazie beobachtet werden, allerdings benötigten Patienten der SSTR signifikant mehr Hypnotika.

Diskussion: Die Ergebnisse dieser und weiterer Algorithmusstudien zeigen den Nutzen systematischer Therapiealgorithmen in der Depressionsbehandlung in Bezug auf das Therapieergebnis und die Qualität der Behandlung. Obwohl in unserer Untersuchung aufgrund mangelnder Power die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nicht signifikant waren, zeigte die weitere Auswertung des Zeitverlaufs

hinsichtlich der Symptomausprägung einen signifikanten Vorteil der SSTR gegenüber TAU. Bis zum Zeitpunkt der Remission wies die SSTR auch weniger Therapieumstellungen und Polypharmazie auf. Ziel der weiteren Algorithmusforschung liegt in der Identifizierung von geeigneten klinischen oder biologischen Parametern, die eine effektive Individualisierung algorithmusgestützter Therapie ermöglichen.

NEUROPSYCHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

Einleitung: Neuropsychologische Beeinträchtigungen sind ein wesentliches Merkmal depressiver Erkrankungen. Die Reversibilität kognitiver Beeinträchtigungen ist trotz Besserung der depressiven Symptomatik oft unvollständig. Nur wenige Befunde liegen zur Frage vor, ob diese kognitiven Defizite im remittierten Zustand persistieren. Wir gingen im Rahmen des grösseren Gesamtprojektes der Zürcher Stufenplanstudie dieser Fragestellung nach.

Methode: In einem längsschnittlichen Design wurden kurz nach der stationären Aufnahme in die Psychiatrische Klinik, nach sechs Wochen sowie sechs Monaten nach der Entlassung umfangreiche neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt, welche die Bereiche Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen beinhalteten. Folgende neuropsychologische Tests wurden an 37 unipolar depressiven Patienten untersucht: Alertness, selektive- und geteilte Aufmerksamkeit aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP 2.1), Rey-Oesterrieth Complex Figure Test (RCFT), Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), Trail-Making-Test (TMT) A und B, Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (d2-Test), Zahlen- und Blockspanne vorwärts bzw. rückwärts aus dem Wechsler Gedächtnistest (WMS-R), Regensburger-Wortflüssigkeits-Test (RWT) sowie der Fünf-Punkte-Test (FPT). Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) diente der intellektuellen Leistungserfassung. Zur Bereinigung von Übungseffekten wurden die neuropsychologischen Tests zu zwei Messzeitpunkten mit 21 gesunden Kontrollpersonen durchgeführt.

Ergebnisse: Das kognitive Leistungsniveau nach sechs Wochen bzw. sechs Monaten wurde mit demjenigen vom Untersuchungsbeginn verglichen. Die Auswertung der kognitiven Leistungen zum Aufnahmezeitpunkt mittels Multipler linearer Regression kontrolliert nach Alter, Geschlecht und Bildung zeigte erwartungsgemäss signifikante schlechtere Ergebnisse bei den depressiven Patienten hinsichtlich der Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen (d2-Test: $p = .001$; TMT-A: $p = .001$; TMT-B: $p = .011$; FPT: $p = .002$). Bei der Entlassungsuntersuchung nach 6 Wochen zeigten die depressiven Patienten weiter kognitive Beeinträchtigungen in derselben Aufmerksamkeitsfunktion (TMT-A: $p = .042$) sowie im Kurzzeitgedächtnis (Blockspanne rückwärts: $p = .038$). Bei der Nachuntersuchung nach sechs Monaten konnte mittels Repeated measures ANOVA innerhalb der Patientengruppe eine kontinuierliche Besserung in den Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Exekutivfunktionen festgestellt werden.

Diskussion: Das Ziel dieser neuropsychologischen Teilstudie war eine detaillierte Charakterisierung kognitiver Beeinträchtigungen und deren Bedeutung für den weiteren Verlauf der Erkrankung. Erwartungsgemäss belegen unsere Ergebnisse die umfassenden kognitiven Defizite depressiver Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe in der akuten Phase der Depression, insbesondere in den exekutiven Funktionen, die sich im Verlauf der Behandlung jedoch verbessern. Unsere Ergebnisse liefern zudem Hinweise, dass kognitive Defizite unter einer sechswöchigen antidepressiven Therapie unabhängig von der Remission insbesondere in den Aufmerksamkeitsfunktionen residual weiterbestehen. Diese Untersuchung hebt die Relevanz kognitiver Rehabilitationsmassnahmen für Depressive hervor. Konsequenzen im Hinblick auf Therapieresistenz, Rezidive und soziale Integration sollten noch eingehender untersucht werden.

Inhaltsverzeichnis

I	Über die Krankheit Depression	1
1	Einleitung	2
1.1	Problemaufriss	2
1.2	Über die Studie und den Aufbau der Arbeit	5
2	Theoretischer Hintergrund und Stand der Forschung	7
2.1	Begriffsbestimmung, Epidemiologie und Diagnosekriterien	7
2.2	Symptomatik und Verlauf	15
2.3	Vorstellungen zur Ätiologie	18
2.3.1	Neurotransmittertheorien und die Wirkungsweise der Antidepressiva	19
2.3.2	Genetische Einflüsse auf die Entstehung der Depression	26
2.3.3	Depression als Stressfolgeerkrankung: Die HPA-Achse	30
2.3.4	Auswirkungen auf das Immunsystem	33
2.3.5	Depression als kardialer Risikofaktor	37
2.3.6	Erkenntnisse aus Bildgebungsstudien	38
2.3.7	Psychologische Theorien	41
2.4	Biologische, psychologische und soziale Aspekte der Depressionsbehandlung	44
2.5	Zusammenfassung und Folgerungen für die nachfolgenden Untersuchungen	47
II	Behandlungsalgorithmen: Die Zürcher Stufenplanstudie	49
3	Standardisierte Behandlung der Depression	50
3.1	Ausgangslage und Problemstellung	50
3.2	Stufenpläne und Algorithmen	52
3.2.1	Das Berliner Algorithmusprojekt	53
3.2.2	Das Texas Medication Algorithm Projekt	54
3.2.3	Die STAR*D-Studie	55
3.2.4	Weitere Algorithmusstudien	56
3.3	Zwischen Standardisierung und Individualisierung: Die Zürcher Stufenplanstudie	60
4	Fragestellungen und Hypothesen der Stufenplanstudie	62
5	Methodik der Stufenplanstudie	65
5.1	Untersuchungsdesign	65
5.1.1	Setting und Probanden	65
5.1.2	Behandlungsstufenplan	67
5.1.3	Erhebung und Datenmanagement	72
5.2	Beschreibung der Messinstrumente	73
5.2.1	Die Standardbatterie	73

5.2.2	Fremdbeurteilungsverfahren	79
5.2.3	Selbstbeurteilungsverfahren	82
5.2.4	Das AMDP-System und das Diagnosescreeninginstrument M.I.N.I.	85
5.3	Statistische Methoden der Stufenplanstudie	86
5.3.1	Statistische Analyse	86
5.3.2	Theoretische Ausgangsüberlegungen	87
6	Ergebnisse der Stufenplanstudie	91
6.1	Beschreibung der Stichproben	91
6.2	Ergebnisse	99
6.2.1	Primäre Outcome-Messungen	99
6.2.2	Sekundäre Outcome-Messungen	114
7	Diskussion der Stufenplanstudie	122
7.1	Interpretation der Ergebnisse	123
7.2	Schlussfolgerungen und Ausblick	127
III	Kognitive Beeinträchtigungen bei Depression: Die neuropsychologische Untersuchung	128
8	Gestörte Kognition bei Depression	129
8.1	Aufmerksamkeit	130
8.1.1	Aufmerksamkeit bei der Depression	131
8.2	Lernen und Gedächtnis	132
8.2.1	Gedächtnis bei der Depression	134
8.3	Exekutive Funktionen	134
8.3.1	Exekutive Funktionen bei der Depression	134
9	Fragestellungen und Hypothesen der neuropsychologischen Untersuchung	136
10	Methodik der neuropsychologischen Untersuchung	138
10.1	Untersuchungsdesign	138
10.2	Neuropsychologische Testverfahren zur Erfassung kognitiver Funktionen	139
10.2.1	Verfahren zur Erfassung von Aufmerksamkeitsfunktionen	139
10.2.2	Verfahren zur Erfassung von Gedächtnisfunktionen	144
10.2.3	Verfahren zur Erfassung exekutiver Funktionen	147
10.3	Statistische Methoden der neuropsychologischen Untersuchung	150
10.3.1	Statistische Analyse	150
10.3.2	Theoretische Ausgangsüberlegungen	151
11	Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung	153
11.1	Beschreibung der Stichproben	153
11.2	Ergebnisse	154
11.2.1	Mittelwerte bei der Aufnahmesituation	154
11.2.2	Prüfung auf Normalverteilung	156
11.2.3	Unterschiede in den kognitiven Leistungen bei Aufnahme	156
11.2.4	Unterschiede in den kognitiven Leistungen bei Entlassung	160

11.2.5 Kognitive Leistungen der Patienten bei der Nachuntersuchung	166
12 Diskussion der neuropsychologischen Untersuchung	172
12.1 Interpretation der Ergebnisse	172
12.2 Schlussfolgerungen und Ausblick	175
 IV Ein Blick in die Zukunft	 176
13 Zukünftige Beiträge für eine optimierte Depressionsbehandlung	177
Literaturverzeichnis	180
 A Anhang	 207
A.1 Auswertung der Messinstrumente	207
A.1.1 Berechnung der Standardbatterie	207
A.1.2 Berechnung der Fremdbeurteilungsinstrumente	211
A.1.3 Berechnung der Selbstbeurteilungsinstrumente	212
 B Eidesstattliche Versicherung	 233

Abbildungsverzeichnis

2.1	Häufigkeit von Depressionen in der Gesamtbevölkerung	10
2.2	Anzahl Depressionssymptome bei 20- bis 24-jährigen Frauen	11
2.3	Kontinuum depressiver Symptomatik	11
2.4	Verlaufsstadien einer Depression und begleitende Therapie	17
2.5	Integratives pathogenetisches Modell	20
2.6	Signalübertragung durch den Neurotransmitter Serotonin	21
2.7	Zusammenhang zwischen Misshandlung, Genotyp und Erkrankungswahrscheinlichkeit . .	28
2.8	Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA)-Achse	32
2.9	Die Stresshormon-Reaktion	34
3.1	STAR*D-Studie	57
5.1	Behandlungsstufen der Zürcher Stufenplanstudie	70
5.2	Vorgehen gemäss Algorithmus	71
6.1	CONSORT Flow Chart	98
6.2	Kaplan-Meier-Überlebenskurve Remission	103
6.3	Kaplan-Meier-Überlebenskurve Remission	104
6.4	HAMD ₂₁	106
6.5	MADRS	106
6.6	CGI ₁	107
6.7	GDS	107
6.8	HAMA	107
6.9	PAS _F	107
6.10	SCL-90-R _{GSI}	107
6.11	SCL-90-R _{PST}	107
6.12	Zeitverlauf der UKU-Nebenwirkungsskala	118
8.1	Taxonomie des Gedächtnissystems	133
10.1	Erste Seite vom Subtest Alertness der TAP	141
10.2	Zweite Seite vom Subtest Alertness der TAP	141
10.3	Subtest Geteilte Aufmerksamkeit der TAP	142
10.4	GoNogo-Subtest der TAP	143
10.5	Trail-Making-Test Teil A	145
10.6	Trail-Making-Test Teil B	145
10.7	Regressionskoeffizienten und Regressionsgerade	152
11.1	Gruppenvergleich bei Aufnahme im Test d2	159
11.2	Gruppenvergleich bei Aufnahme im Trail-Making-Test Teil A	159
11.3	Gruppenvergleich bei Aufnahme im Fünf-Punkte-Test	160
11.4	Gruppenvergleich bei der Entlassung im TMT-A	165
11.5	Gruppenvergleich bei der Entlassung im BSV	165

A.1	HAMD	215
A.2	HAMD Seite 1	216
A.3	HAMD Seite 2	216
A.4	HAMD Seite 3	216
A.5	HAMD Seite 4	216
A.6	HAMD Seite 5	217
A.7	MADRS Seite 1	217
A.8	MADRS Seite 2	217
A.9	HAMA Seite 1	217
A.10	HAMA Seite 2	218
A.11	HAMA Seite 3	218
A.12	HAMA Seite 4 und CGI	218
A.13	PASf Seite 1	218
A.14	PASf Seite 2	219
A.15	PASf Seite 3	219
A.16	UKU Seite 1	219
A.17	UKU Seite 2	219
A.18	UKU Seite 3	220
A.19	UKU Seite 4	220
A.20	UKU Seite 5	220
A.21	UKU Seite 6	220
A.22	UKU Seite 7	221
A.23	UKU Seite 8	221
A.24	UKU Seite 9	221
A.25	UKU Seite 10	221
A.26	BDI Seite 1	222
A.27	BDI Seite 2	222
A.28	BDI Seite 3 und GDS	222
A.29	PASs Seite 1	222
A.30	PASs Seite 2	223
A.31	PASs Seite 3	223
A.32	STAI X1 Seite 1	223
A.33	STAI X2 Seite 2	223
A.34	SCL-90-R Seite 1	224
A.35	SCL-90-R Seite 2	224
A.36	SCL-90-R Seite 3	224
A.37	FSozU	224
A.38	SF-36 Seite 1	225
A.39	SF-36 Seite 2	225
A.40	SF-36 Seite 3	225
A.41	FAMOS Seite 1	225
A.42	FAMOS Seite 2	226
A.43	FAMOS Seite 3	226
A.44	INK Seite 1	226
A.45	INK Seite 2	226
A.46	INK Seite 3	227
A.47	IIP-64 Seite 1	227

A.48 IIP-64 Seite 2	227
A.49 IIP-64 Seite 3	227
A.50 SES	228
A.51 RS-11	228
A.52 VEV-K Seite 1	228
A.53 VEV-K Seite 2	228
A.54 FLZ Seite 1	229
A.55 FLZ Seite 2	229
A.56 FLZ Seite 3	229
A.57 FLZ Seite 4	229
A.58 AMDP Seite 1	230
A.59 AMDP Seite 2	230
A.60 AMDP Seite 3	230
A.61 AMDP Seite 4	230
A.62 AMDP Seite 5	231
A.63 AMDP Seite 6	231
A.64 AMDP Seite 7	231
A.65 AMDP Seite 8	231
A.66 AMDP Seite 9	232
A.67 AMDP Seite 10	232
A.68 AMDP Seite 11	232
A.69 Letzte Seite	232

Tabellenverzeichnis

2.1	Häufigkeiten affektiver Störungen	9
2.2	Diagnostische Leitlinien der depressiven Episode	13
2.3	Verschiedene Klassifizierungsversuche	14
2.4	Häufigkeit typischer Symptome bei Depressionen	16
5.1	Einschlussdiagnosen nach ICD-10	66
5.2	Aufdosierungsschema für Lithium	69
5.3	Aufdosierungsschema des Stufenplans	71
5.4	Übersicht aller Messinstrumente	74
6.1	Soziodemographische und klinische Daten (Erster Teil)	93
6.2	Soziodemographische und klinische Daten (Forts.: Zweiter Teil)	94
6.3	Soziodemographische und klinische Daten (Forts.: Dritter Teil)	95
6.4	Diagnosen gemäss M.I.N.I.	96
6.5	Datenfluss gemäss Hamilton Depression Scale	97
6.6	Dropout-Gründe	99
6.7	Cox-Regression bei der Intention-to-treat-Analyse	101
6.8	Cox-Regression bei der Per-protocol-Analyse	102
6.9	Kumulierter Anteil der Patienten mit Remission bzw. Response	102
6.10	Lineare gemischte Modelle	105
6.11	Mittelwerte und Standardabweichungen der Standardbatterie	109
6.12	Ergebnisse der Standardbatterie	110
6.13	Kreuztabelle der signifikanten UKU-Werte	116
6.14	Deskriptive Statistik der Change scores der UKU	117
6.15	Medikamentenkonsum	120
6.16	Häufigkeiten der Medikamente	121
10.1	Übersicht der eingesetzten neuropsychologischen Testverfahren	140
10.2	Darstellung des Ablaufs der neuropsychologischen Testung	149
11.1	Soziodemographische Variablen bei Studieneinschluss	154
11.2	Diagnosen in der neuropsychologischen Studie	154
11.3	Mittelwerte der Aufmerksamkeitsfunktion	155
11.4	Mittelwerte der Gedächtnisfunktion	155
11.5	Mittelwerte der Exekutivfunktion	156
11.6	Kolmogorov-Smirnov-Test der Aufmerksamkeitsfunktion	157
11.7	Kolmogorov-Smirnov-Test der Gedächtnisfunktion	157
11.8	Kolmogorov-Smirnov-Test der Exekutivfunktion	158
11.9	Multiple lineare Regression der Prä-Messwerte in der Aufmerksamkeitsfunktion	161
11.10	Multiple lineare Regression der Prä-Messwerte in der Gedächtnisfunktion	162
11.11	Multiple lineare Regression der Prä-Messwerte in der Exekutivfunktion	163
11.12	Multiple lineare Regression der Unterschiede in der Aufmerksamkeitsfunktion	166

11.13 Multiple lineare Regression der Unterschiede in der Gedächtnisfunktion	167
11.14 Multiple lineare Regression der Unterschiede in der Exekutivfunktion	168
11.15 Repeated measures ANOVA der Aufmerksamkeitsfunktion	170
11.16 Repeated measures ANOVA der Gedächtnisfunktion	170
11.17 Repeated measures ANOVA der Exekutivfunktion	171
A.1 Berechnung der F-SozU	207
A.2 Berechnung des SF-36	208
A.3 Berechnung des FAMOS	209
A.4 Berechnung des INK	209
A.5 Berechnung des IIP-64	210
A.6 Berechnung des FLZ	211
A.7 Berechnung des PAS	212
A.8 Berechnung des AMDP-Systems	213
A.9 Berechnung des BDI	213
A.10 Berechnung der SCL-90-R	214

Abkürzungsverzeichnis

11 β -HSD2	11-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2
ABCB1	ATP-binding cassette sub-family B member 1
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone, Corticotropin
AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
AVP	Agrinin-Vasopressin
BDI	Beck Depressions Inventar, Beck Depression Inventory
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
BSR	Blockspanne rückwärts
BSV	Blockspanne vorwärts
CBASP	Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy
CBT	Cognitive Behavior(al) Therapy
CEDES	Computerized documentation and expert system
CGI	Clinical Global Impression Scale
CHR	Corticotropin-releasing Hormone, Freisetzungshormon
CIPS	Collegium Internationale Psychiatria Scalarum
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	Capsel-reaktives Protein
CT	Cognitive Therapy
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6
DALY	Diability-adjusted life year
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
EKT	Elektrokrampftherapie, Elektrokonvulsionstherapie
ES	Effektstärke
F-SozU	Fragebogen zur sozialen Unterstützung
FAMOS	Fragebogen zur Analyse Motivationaler Schemata

FDA	Food and Drug Administration
FKBP5	FK506 binding protein 5
FLZ	Fragebogen zur Lebenszufriedenheit
FPT	Fünf-Punkte-Test
GAP	German Algorithm Project
GBD	Global burden of disease
GDS	Geriatrische Depressionsskala
GR	Glucocorticorezeptoren
GSI	Global Severity Index
HAMA	Hamilton Anxiety Scale
HAMD ₂₁	Hamilton Depression (Rating) Scale
HARS-IG	Hamilton Anxiety Rating Scale Interview Guide
HPA-axis	Hypothalamic-pituitary-adrenal-axis
HPA-System	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System
IGSLI	Group for the Study of Lithium Treated Patients
IIP-64	Kurzversion Inventar zur Erfassung interpersonaler Probleme, IIP-D
IMPACT	Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment
INK	Inkongruenzfragebogen
IPT	Interpersonal Psychotherapy
IQOLA	International Quality of Life Assessment Group
ITT	Intention-to-treat-Analyse
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LZG	Langzeitgedächtnis
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Scale
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MOS	Medical Outcome Study
MR	Mineralcorticorezeptoren
MWT-B	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest

NGF	Nerve growth factor
NIMH	National Institute of Mental Health
NNT	Number needed to treat
NT3	Neurotrophin 3
P2RX7	Purinergic receptor P2X ligand-gated ion channel 7
PAS	Panik- und Agoraphobieskala
PASW	Predictive Analytics Software
PPA	Per-protocol-Analyse
PROSPECT	Prevention of Suicide in Primary Care Elderly – Collaborative Trial
RCFT	Rey-Osterrieth Complex Figure Test
RCT	Randomized Controlled Trial
RS-11	Resilienzskala
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SCL-90-R	Revidierte Version der Symptom-Checkliste
SES	Fragebogen zum Selbstwertgefühl nach Rosenberg, Self-Esteem-Scale
SF-36	Fragebogen zum Gesundheitszustand, SF-36 (Short Form) Health Survey
SIGH-D	Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Scale
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SSTR	Standard stepwise drug treatment regimen
STAI	State-Trait-Angstinventar
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TAU	Treatment as usual
Test-d2	Aufmerksamkeits-Belastungs-Test
TIMA	Texas Implementation of Medication Algorithms
TMAP	Texas Medication Algorithm Project
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TMT	Trail-Making-Test

TNF-alpha	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
UKU	Udvalg for Kliniske Undersøgelser Nebenwirkungskala
VEV-K	Kurzform Veränderungsfragebogen des Erlebens und Verhaltens, VEV
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VT	Verhaltenstherapie
WMS-R	Revised Wechsler-Memory-Scale
ZSR	Zahlenspanne rückwärts
ZSV	Zahlenspanne vorwärts

Teil I

Über die Krankheit Depression

1 Einleitung

1.1 Problemaufriss

In der Schweiz sind gegenwärtig etwa 300'000 Menschen von Depressionen betroffen, in Deutschland sind es vier Millionen. Dreimal so viele Menschen erkranken irgendwann im Laufe ihres Lebens an einer Depression. Jede vierte Frau und jeder achte Mann stehen hierzulande in der Gefahr, mindestens einmal im Leben an einer schweren Depression zu erkranken. Obwohl die Prävalenzangaben stark variieren, treten Depressionen weltweit mit vergleichbarer Häufigkeit auf, wobei Frauen ein doppelt so hohes Erkrankungsrisiko wie Männer aufweisen. In westlichen Industrieländern beträgt gemäss neuesten epidemiologischen Studien die Lebenszeitprävalenz im Durchschnitt 14 % (Wittchen & Jacobi, 2005). Die Zahl der Betroffenen nimmt tendenziell zu, besonders unter jüngeren Menschen.

Die Hälfte aller depressiven Patienten unternimmt in ihrem Leben einen Suizidversuch, 15 % sterben durch Selbstmord. In Deutschland sind dies jährlich etwa 10'000 Menschen, in der Schweiz – die im internationalen Vergleich eine der höchsten Suizidraten aufweist – sind es jährlich rund 1'400¹; man vermutet, dass die tatsächliche Zahl noch viel höher liegt. Trotz der vielen Depressionsfälle erhalten aber nur 25 % (in einigen Ländern sogar weniger als 10 %) der Betroffenen eine angemessene Behandlung.

Depression kann jederzeit jeden treffen. Depressionen sind die häufigsten psychischen Störungen im Erwachsenenalter. In den letzten Jahren konnte ein stetiger Zuwachs der Diagnose Depression als Grund für Arbeitsunfähigkeit und als Diagnose während einer stationären Behandlung beobachtet werden (Stoppe, Bramsfeld & Schwartz, 2006).

Nach einer Schätzung der Weltgesundheitsorganisation sind Depressionen nach kardiovaskulären Erkrankungen wie z. B. Herzinfarkt die zweithäufigste «Volkskrankheit» mit erheblichen Belastungen für den Betroffenen und sein Umfeld (World Health Organisation, 2001). Die Globale Krankheitslast-Studie der WHO (*Global burden of disease*, GBD 1990) von Murray und Lopez (1996) kam zum Schluss, dass depressive Erkrankungen im Jahr 1990 unter den wichtigsten Krankheitsursachen an vierter Stelle standen und 3,7 % der gesundheitlichen Gesamtbelastung ausmachen. Suizide flossen nicht in die Berechnung mit ein. Die Belastung steigt um weitere 40 %, wenn diese ebenfalls berücksichtigt werden (Murray & Lopez, 1997). Hochrechnungen zufolge wird die Bedeutung von Depressionen als weltweites «Gesundheitsrisiko» in den nächsten Jahren noch weiter zunehmen. Die Modellrechnungen der Global-burden-of-disease-Studie von Murray und Lopez (1996) prognostizieren für das Jahr 2020, dass Depressionen eine der wichtigsten und in Zukunft mindestens die zweitwichtigste bzw. -schwerste Er-

¹ Die Zahlen hierfür schwanken zwischen 1'200 und 1'500 (Schuler, Rüesch & Weiss, 2007, S. 26) und liegen mindestens dreimal höher als die jährliche Zahl an Verkehrstoten. Suizidversuche sind noch viel häufiger und werden für die Schweiz auf 15'000 bis 90'000 pro Jahr geschätzt. Die Schweiz hält gemäss einer Studie der «European Alliance Against Depression» mit 46,6 % die Rekordquote von Schusswaffensuiziden bei Jugendlichen. An zweiter Stelle folgt Finnland (28 %) vor Frankreich (19,1 %) und Deutschland (5 %) (Värnik et al., 2009). Die verwendeten Suizidmethoden variieren je nach Land (Ajdacic-Gross et al., 2008; Värnik et al., 2008). Auch in der stationären Behandlung ist die durchschnittliche Selbstmordrate im Kanton Zürich bei affektiven Erkrankungen mit 48,9 % besonders hoch (Ajdacic-Gross, Lauber, Baumgartner, Malti & Rössler, in press).

krankung weltweit nach ischämischen Herzerkrankungen sein wird, wenn man die damit verbundene Belastung untersucht.²

Patienten mit Depressionen leiden auch häufiger an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes oder Infektionen. Menschen, die in jungen Jahren an Depressionen erkranken, haben im Alter ein erhöhtes Risiko, an einer Alzheimer'schen oder die Parkinson'schen Krankheit zu leiden. Darüber hinaus tendieren Depressionen zu einem chronischen Verlauf (Holsboer, 2009).

Neben der Relevanz im Hinblick auf die Gesundheitsökonomie haben Depressionen volkswirtschaftliche Folgen. Arbeitsausfälle nehmen aufgrund psychischer Krankheiten stetig zu und Depressionen sind ein Hauptgrund für Arbeitsunfähigkeit und vorzeitige Berentung. So ist die Depression neben dem Leid für den Einzelnen und seine Nächsten auch eine gewaltige Bürde für die Gesundheits- und Sozialsysteme. In einer erstmals von Forschern der Universität Zürich durchgeführten umfassenden Berechnung der Kosten psychiatrisch neurologischer Erkrankungen in der Schweiz, betragen die Ausgaben jährlich 15 Milliarden Franken oder über 2000 Franken pro Einwohnerin und Einwohner und machen 16 % der Gesamtkosten des Gesundheitswesens aus. Depression ist mit einem Kostenanteil von 30 % die teuerste und häufigste neuropsychiatrische Erkrankung (Jäger, Sobocki & Rössler, 2008). Damit sind Depressionen eine der wichtigsten Erkrankungen unserer Zeit mit erheblichem Einfluss auf Gesellschaft und Gesundheitswesen.

Ganz anders hingegen sieht die Wahrnehmung von Depressionen in der Bevölkerung aus. Hier muss eine Unterschätzung von Depressionen und ihrer Folgen konstatiert werden. Umgangssprachlich sind Begriffe wie «depressiv» und «Depression» allgegenwärtig. Sie meinen jedoch häufig eine vorübergehende Niedergeschlagenheit, die zum Auf und Ab des Lebens gehört und wenig gemein hat mit der Leere und Endgültigkeit, welche die Krankheit Depression kennzeichnen (Hell, 2007). Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung zum Stigma «psychische Krankheit» zeigen, dass Depression in Fallvignetten von 60 % der Befragten nicht als psychische Störung erkannt wurde (McKeon & Carrick, 1999). Auch eine Studie der Universität Zürich kam auf ähnliche Ergebnisse (Lauber, Carlos & Rössler, 2005). Depression wurde in einer australischen Studie von ca. der Hälfte der Befragten als Folge von Charakterschwäche angesehen (Jorm, Korten, Jacomb, Christensen & Henderson, 1999).³

Es fällt uns schwer zu akzeptieren, dass Gesundheit und Erkrankungen der Seele von biologischen Prozessen abhängig sind. Diese zutiefst menschliche Krankheit – die Depression – zu enträtseln, erscheint bei näherer Betrachtung besonders schwierig. Niemand, der nicht selbst die Qual einer schweren Depression erlitten hat, kann erahnen, wie stark sich ein Mensch durch dieses Leiden in seiner Existenz bedroht fühlt. Von einer Depression betroffen zu sein, ist eine der schlimmsten Erfahrungen, die ein Mensch machen kann (Holsboer, 2009). Dies zeigt auf beeindruckende Weise das Gemälde «An der Schwelle der Ewigkeit» (The Yorck Project, 2002) von Vincent Van Gogh, der zeitlebens unter schweren Depressionen litt (s. Titelbild).

² Der Begriff meint hier nicht nur die Beeinträchtigung der Lebensqualität bzw. auch Lebenserwartung der betroffenen Individuen, sondern auch z. B. den Ausfall an Produktivität, die Belastung der Angehörigen, die Folgeschäden für Familie und soziales Umfeld. Speziell für die Studie wurde das behinderungsbereinigte Lebensjahr (*Disability-adjusted life year*, DALY) entwickelt, welches die Summe der Lebensjahre, die durch schwere Erkrankung und/oder vorzeitigen Tod verloren gehen, basierend auf Schätzungen, die Todesursache, Unfälle, Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn sowie Dauer und Schwere der Erkrankung miteinbezogen. Diese DALYs wurden für insgesamt 107 Erkrankungen in verschiedenen Weltregionen für beide Geschlechter berechnet. In 2007 begann eine zweite Global-burden-of-disease-Studie (GBD 2005) deren erste Ergebnisse für das Jahr 2010 zu erwarten sind (<http://www.globalburden.org>).

³ Hier ist anzumerken, dass die Stigmatisierung psychisch Kranker oft auch vom jeweiligen Zeitgeist abhängig ist. Albrecht Dürer beispielsweise rühmte sich seiner Depression und sah es als Privileg zum Künstlerkreis anzugehören und nicht dem Proletariat, der Berufsgruppe der Handwerker.

Bei der Depression ist die Seele an sich – das Erleben des Menschen selbst – betroffen, so dass Betroffene unfähig werden mit der Situation umzugehen. Ungleich einer anderen Krankheit, bei der es den Betroffenen meistens gelingt sich mit ihr – so schwer sie auch sein mag – rational auseinanderzusetzen und das Leben auf die neue Lage einzustellen, gelingt dies den an einer Depression leidenden Menschen nicht. Es ist das Wesen dieser Erkrankung, dass der von ihr Betroffene gerade zu solchen bewussten Bewältigungsstrategien nicht in der Lage ist. Das erkrankte Gehirn ist dabei nicht in Stande, seine eigene Fehlsteuerung zu begreifen. Der Depressive wird dadurch besonders hilflos. Gerade wegen dieser Ohnmacht ist die Depression so oft auch eine tödliche Krankheit (Holsboer, 2009).

Das Wissen um all diese Zusammenhänge vermochte, der Depression das Stigma zu nehmen, sie sei eine Erscheinung der modernen Zeit, eine Art Modeerkrankung der Wohlstandsgesellschaft. Dabei haben seit der Antike Menschen um die philosophische Deutung des menschlichen Geistes gerungen und sich mit dieser Störung auseinandergesetzt (Holsboer, 2009).

Trotz des modernen medizinischen Fortschritts, der Entdeckung der Antidepressiva in den 50er Jahren und Aufklärung deren Wirkmechanismen ist es uns bis heute nicht gelungen, den Ursachen der Depression näher zu kommen. Insofern hinkt die Hirnforschung hinter der sonstigen medizinischen Entwicklung her. Die anderen Fachrichtungen haben es auch viel leichter, das klinische Erscheinungsbild der jeweiligen Erkrankung zu beschreiben, denn viele andere Krankheiten lassen sich sowohl durch die Beschwerden der Patienten als auch durch technische Untersuchungsverfahren genau charakterisieren. Dies ist bei einer Erkrankung der Seele wie der Depression nicht der Fall. Die vom Patienten geäußerten Beschwerden sind erheblich durch das subjektive Erleben geprägt. Labormethoden, die objektive Messergebnisse liefern können, stehen zur Diagnosefindung leider noch nicht zur Verfügung (Holsboer, 2009).

Daher ist es umso wichtiger, den eigentlichen Therapieprozess und -ergebnis im Rahmen patientenorientierter Forschung zu untersuchen. Hier zeigen sich erste individuelle Unterschiede und Gemeinsamkeiten dieser so heterogenen Erkrankung mit ihren vielfältigen Verlaufsformen. Die genaue Beobachtung des Krankheitsverlaufs jedes einzelnen Patienten und die Strukturierung des Therapieprozesses z. B. im Rahmen von Behandlungsalgorithmen gewinnt daher heutzutage immer mehr an Bedeutung, um diese Krankheit zu verstehen. Dies wird dazu führen, dass besonders in der akuten Phase der Depression rasch interveniert werden kann und das Ziel einer vollständigen (Symptom-)Remission angestrebt wird. Auch Rückfälle können hierdurch frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Parallel dazu wird die genetische Entschlüsselung auch komplexer Erkrankungen, wie es bei Depressionen der Fall ist, weiter voranschreiten. Der Einfluss der Gene auf das Risiko zu erkranken wird ganz wesentlich davon bestimmt, wie lebensgeschichtliche Ereignisse unsere Erbsubstanz, die Maschinerie der Hirnzellen, beeinflussen (Holsboer, 2009). Unsere Gene, aber auch zahlreiche andere Faktoren, vom Mutterleib über die Kindheit bis ins hohe Alter, von der Kultur, in der wir aufwachsen und leben bis hin zu belastenden oder beglückenden Erlebnisse, sorgen schliesslich dafür, dass jeder Mensch für sich genommen einzigartig ist. Diese Individualität bleibt den Patienten erhalten, auch wenn sie an einer schweren Depression erkranken (Holsboer, 2009).

Nicht zuletzt ist der Aufklärungsbedarf über die Diagnostik und die Behandlung von Depressionen ausserordentlich hoch. Ein Grossteil der depressiven Menschen bleibt lange Zeit unerkannt und wird falsch behandelt (R. J. Davidson & Meltzer-Brody, 1999). Besonders in der hausärztlichen Praxis bestehen Defizite hinsichtlich der Diagnostik und Behandlung der Störung (Helle, Auckenthaler & Kleiber, 1999; Wittchen, Hofer & Meister, 2001). Hausärzte übersehen in 30 bis 50 % der Fälle eine Depression, so dass ein generelles Depressions-Screening in Hausarztpraxen vorgeschlagen wurde (Josefson, 2002). Nur 3 % der untersuchten Patienten erhielten darüber hinaus eine antidepressive Medikation in der angemessenen Dosierung (Keller, 1994).

Daher ist auf diesem Gebiet sowohl patientenorientierte Forschung als auch Grundlagenforschung dringend nötig. Wir sollten dafür weder Zeit noch Ressourcen schonen. In seinem Buch «Die Einheit des Wissens» meint Edward O. Wilson (2000):⁴

«Wenn wir genügend gesichertes Wissen gesammelt haben, werden wir verstehen, wer wir sind und wieso wir hier sind.»⁵

Jede Art der Forschung, auch wenn ihr Beitrag nur so gering erscheint, wird uns einen Schritt näher bringen, diese komplexe Erkrankung, aber auch uns selbst als Menschen und die Funktionsweise unseres Gehirns besser zu verstehen. Keine Bemühung in diese Richtung ist vergebens. Denn wenn man einen Patienten behandelt, so hat man *einen* Patienten behandelt. Durch Forschung werden u. U. zehntausende Patienten behandelt.

1.2 Über die Studie und den Aufbau der Arbeit

Die folgende Arbeit hatte zum Ziel, im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie die algorithmusgestützte Depressionsbehandlung im Vergleich zur üblichen Therapie nach freier Arztentscheidung einer Evaluation zu unterziehen. Dabei wurde im Verlauf der Behandlung auch die Neuropsychologie jedes einzelnen Patienten erfasst und mit einer Follow-up-Untersuchung nach sechs Monaten verglichen. Gleichzeitig wurden genetische Analysen vorgenommen. Von Oktober 2006 bis Sommer 2009 war ich über die gesamte Projektlaufzeit hinweg als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Verlaufserhebung der «Zürcher Stufenplanstudie» beschäftigt. Diese Studie wurde an der Clenia Privatklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Schlössli unter der Leitung von PD Dr. Dr. Martin E. Keck und Prof. Achim Haug durchgeführt. Die vorliegende Dissertation basiert auf der Analyse des Therapieprozesses und -ergebnis der Patienten mit einer Depression, die in unserer Klinik stationär aufgenommenen wurden und nach dem systematischen Therapiealgorithmus im Vergleich zur Standardbehandlung nach freiem ärztlichem Ermessen behandelt wurden. Ich habe während drei Jahren über 90 Patienten begleitet und sie im Abstand von einem halben Jahr jeweils erneut zu einer neuropsychologischen Untersuchung eingeladen. Die Erfassung der Symptomatik der ungefähr 85 depressiven Patienten zum ersten Erhebungszeitpunkt und der Verlauf von ihrer stationären Behandlung über durchschnittlich acht Wochen bilden die Grundlage meiner Dissertation. Die Arbeit gliedert sich in vier Teile. Den ersten Teil bildet die theoretische Basis der Arbeit und besteht aus fünf Kapiteln, in denen jeweils über Epidemiologie, Diagnosekriterien, Symptomatik und Verlauf, Ätiologie sowie Behandlungsmodalitäten der Krankheit Depression berichtet wird. Es wurde besonders darauf Wert gelegt, über den neuesten Stand der Forschung zu berichten. Insbesondere die biologischen Theorien zu Depressionsursachen könnten etwas ausführlicher verfasst worden sein, weil sie m. E. für das Verständnis dieser wichtigsten Erkrankung des Zentralnervensystems unerlässlich sind. Dieser erste Teil endet mit einer Zusammenfassung und Folgerungen, die sich für die empirischen Untersuchungen der Algorithmusstudie und neuropsychologischen Studie ergeben. Daran schliessen sich im zweiten und dritten Teil die beiden Studien: die Hauptstudie zum Behandlungsalgorithmus und die neuropsychologische Untersuchung. Beide Studien sind jeweils in fünf Einzelkapitel unterteilt. Im ersten Kapitel wird eine allgemeine Einleitung zum Thema und Stand der Forschung vermittelt, das zweite Kapitel umfasst die Fragestellung und Hypothesen der jeweiligen Studie, im dritten Kapitel werden die Methoden erläutert, im vierten Kapitel die Ergebnisse. Jede Studie

⁴ Edward O. Wilson (geb. 10. Juni 1929) ist ein US-amerikanischer Insektenkundler und Biologe, der für seine Beiträge zur Evolutionstheorie und Soziobiologie bekannt ist. Dieses Zitat wurde aus seinem Buch «Die Einheit des Wissens» (Wilson, 2000, S. 7) entnommen. Originalausgabe: „Consilience: The Unity of Knowledge“ (Wilson, 1998).

⁵ Ebd.

schliesst mit einem letzten und fünften Kapitel, welches eine allgemeine Diskussion über die Ergebnisse enthält. Abschliessend folgt im vierten und letzten Teil ein Schlusswort mit einem Blick auf zukünftige Forschung. Nach dem Literaturverzeichnis sind im Anhang die jeweiligen Fragebögen und deren Auswertungsmanuale aufgelistet, die in der Studie Anwendung fanden.

2 Theoretischer Hintergrund und Stand der Forschung

2.1 Begriffsbestimmung, Epidemiologie und Diagnosekriterien depressiver Erkrankungen

Bereits in den medizinischen Abhandlungen aus Griechenland, den «Hippokratischen Schriften»¹ hiess es:

«Wenn Angst und Traurigkeit lange andauern, so handelt es sich um einen melancholischen Zustand (Starobinski, 1960).»²

Seitdem die Griechen in der Viersäftenlehre den psychischen Schmerz «Melancholie» (= Schwarzgaligkeit)³ nannten (Möller, Laux & Kapfhammer, 2005a), haben sich in der Medizingeschichte die Bezeichnungen für diese Leidensformen mehrfach verändert (vgl. Dowrick, 2004; Klibansky, Panofsky & Saxl, 2006). Die unterschiedlichen Bezeichnungen dieses zutiefst menschliche Leiden dürften über die Jahrtausende wohl das Gleiche gemeint haben. Im etymologischen Wörterbuch des Deutschen liest man erklärend: «*Depression* f.: „Vertiefung“ (18. Jh.), dann „Senkung“ (...), „Niedergeschlagenheit“, „gedrückte Stimmung“ sowie „Krisenzustand“, (...) aus lat. „*depressio*“ das Niederdrücken, -senken» (Pfeifer, 1993). Die semantische Herkunft des Wortes weist auf Leitsymptome der Depression hin, nämlich Beeinträchtigung der Stimmung⁴, starke Niedergeschlagenheit, Verlust der Freude, emotionale Leere, Antriebslosigkeit und zahlreiche körperliche Beschwerden (Hautzinger, 1998; G. R. Davidson, Neale & Hautzinger, 2007). Trotz der Problematik der Begriffsabgrenzung hinsichtlich verschiedener Schweregrade und Ausprägungsformen bleibt der wesentliche Befund, dass es depressives Erleben wohl schon immer gegeben hat. Was heute Depression genannt wird, scheint zum Menschsein dazuzugehören.

Epidemiologische Daten Der Münchner Psychiater Emil Kraepelin (Kraepelin, 1913), der das teils heute noch geltende Klassifizierungssystem psychiatrischer Erkrankungen um die Jahrhundertwende geschaffen hat, erfasste vor allem Patienten, die an schweren depressiv-gehemmten sowie manisch-erregten Phasen litten. Die leichteren depressiven Verstimmungen wurden erst später vermehrt einbezogen, als sich auch niedergelassene Ärzte mit Psychiatrie auseinanderzusetzen begannen.

Seit 1980, dem Jahr der Einführung von expliziten diagnostischen Kriterien in die Klassifikationssysteme, wurden viele repräsentative epidemiologische Studien durchgeführt (Wittchen, 2006). Trotz der unterschiedlichen Zahlen in den jeweiligen Studien und den erheblichen Schwankungen zwischen

¹ Die University of Adelaide stellt verschiedene Schriften von Hippokrates (460 – 373 v. Chr.) online zur Verfügung. Unter <http://ebooks.adelaide.edu.au/h/hippocrates> kann die von Francis Adams übersetzte Schrift «On Air, Water, And Places» gelesen werden.

² Zit. nach dem Schweizer Arzt, Literaturwissenschaftler, Medizinhistoriker und Ideengeschichtler Jean Starobinsky.

³ Das Wort «Melancholie» begegnet uns zuerst im *Corpus Hippocraticum*, und zwar findet sich der früheste Beleg in der Schrift «Über Luft, Wasser und Ortslagen», die allgemein zu den ältesten im letzten Drittel des 5. Jh. entstandenen Bestandteilen der hippokratischen Schriftensammlung gerechnet wird (Diller, 1962; Flashar, 1966).

⁴ Hier ist zu betonen, dass mit *depressiver Stimmung* nicht Traurigkeit gemeint ist, sondern Niedergeschlagenheit. Je intensiver sich ein Mensch traurig fühlen kann, desto weniger ist sein Gemüt im depressiven Sinne «herabgestimmt».

den Ländern, was auf die Verwendung unterschiedlicher Verfahren zur Diagnosestellung (ICD-10 bzw. DSM-IV) und Symptomerhebung (z. B. freie oder standardisierte Interviews) zurückzuführen ist, ergibt sich für depressive Störungen insgesamt und *Major Depression* im Besonderen ein konsistentes Bild.

Oft werden in epidemiologischen Studien hierfür die Lebenszeitprävalenzen, d. h. welcher Bevölkerungsanteil bis zum Untersuchungszeitraum jemals von einer Depression betroffen war, berechnet. In solchen Studien ist es auch üblich, die Periodenprävalenz (z. B. die 6-Monats-Prävalenz) oder die Punktprävalenz (z. B. an einem bestimmten Stichtag) anzugeben.⁵

Im Folgenden soll zuerst allgemein die Auftretenswahrscheinlichkeit bipolarer Depression mit unipolarer verglichen werden. Darauf sollen die einzelnen Jahresprävalenzen und Lebenszeitprävalenzen ausführlicher diskutiert werden. Dieser Abschnitt schliesst mit einer Zusammenfassung über die einzeln aufgeführten epidemiologischen Angaben.

Die schweren manisch-depressiven (bipolaren) Erkrankungsformen machen – wie bereits Kraepelin richtig erkannt hatte – in der Tat nur eine kleine Minderheit der Fälle aus und treten im Durchschnitt bei etwa 1 % der Bevölkerung im Laufe des Lebens auf. Viel häufiger sind rein depressive Gemütsstörungen («unipolare depressive Episoden» oder sog. «Major Depression»), die bei etwa 14 % der Bevölkerung im Laufe des Lebens vorkommen und leichtere Formen (sog. «Dysthymien»), die immerhin mit einer vorübergehenden Einschränkung der Lebensführung einhergehen und von denen mindestens jeder fünfte Mensch im Laufe seines Lebens ein- oder mehrmals leidet (Marneros, 2004). Die Inzidenzschätzungen (neue Fälle pro Jahr) für die Diagnose einer depressiven Episode liegen bei 1-2 Neuerkrankungen auf 100 Personen (Hautzinger, 1998).

Jahresprävalenz: Angst, Merikangas, Scheidegger und Wicki (1990) stellten in ihrer repräsentativen Befragung im Rahmen der Zürich Studie fest, dass selbst 22- bis 30-jährige Frauen und Männer in 9 bis 20 % der Fälle angaben, im vorangegangenen Jahr an depressionstypischen Symptomen gelitten zu haben. Nahezu die Hälfte sucht deshalb einen (Allgemein-)Arzt auf. In den USA ist bei Ausschluss kürzerer (weniger als zwei Wochen) und milderer depressiver Verstimmungen bei 25- bis 44-Jährigen immer noch eine Erkrankungsquote von 7,5 bis 10,4 % ermittelt worden (Angst, 1987a), wobei jüngere Jahrgänge tendenziell häufiger an Depressionen zu leiden scheinen als ältere Jahrgänge bzw. frühere Generationen (Rorsman et al., 1990).⁶ Für die europäischen Ländern berechneten Jacobi et al. (2005) bezogen auf die Durchschnittsbevölkerung (Alter 18-65) eine Jahresprävalenz der *Major Depression* von 6,9 % (Median; Interquartilbereich 4,8-8,0). Die Jahresprävalenz der *Dysthymie* variiert zwischen 0,8 und 4,5 % (Jacobi et al., 2005; Wittchen, 2006).

Lebenszeitprävalenz: Die Wahrscheinlichkeit, mindestens einmal im Leben an einer depressiven Episode oder *Major Depression* zu leiden, beträgt in den USA 14,9 %, und in Norwegen 10 %. Hinzu

⁵ Prävalenz wird meistens als «Prävalenzratio» dargestellt. Der Begriff «Prävalenzratio» ist eine relative Grösse; sie wird bestimmt durch die Zahl der Erkrankten im Verhältnis zur Zahl der Untersuchten (Anzahl der jetzigen Fälle in einer Population geteilt durch die Anzahl aller Mitglieder dieser Population). Die Ratio (bzw. Quote) (0 – 100 %) ist nicht zu verwechseln mit der Prävalenzrate (Anzahl der jetzigen Fälle in einer Population geteilt durch die Anzahl aller Mitglieder dieser Population, die im Zeitraum unter dem betrachteten Risiko standen). Wird nur die Zahl der Neuerkrankten betrachtet, spricht man von «Inzidenz». Die «Punktprävalenz» wird definiert durch einen genau bestimmten Zeitpunkt z. B. zum gegebenen Stichtag. Die »Periodenprävalenz« wird bestimmt durch einen Zeitraum wie «in den letzten 6 Monaten» (6-Monats-Prävalenz), «im letzten Jahr» (Jahresprävalenz) oder «während des gesamten Lebens» (Lebenszeitprävalenz). Diese international gebräuchliche Bezeichnung «Lebenszeitprävalenz» ist sprachlich etwas irreführend, weil damit nicht das Auftreten des Ereignisses in der gesamten Lebensdauer erfasst wird, sondern nur das Auftreten in der bis zum Erhebungszeitpunkt verstrichenen Lebenszeit. Für die Auftrittswahrscheinlichkeit über die gesamte Lebensdauer der Untersuchungspopulation wurde der Ausdruck «Gesamtlebenszeitprävalenz» bestimmt.

⁶ Gemäss diesem als Kohorteneffekt bezeichneten Phänomen sollen insbesondere leichtere Depressionen in den letzten Jahren ständig zunehmen und das Ersterkrankungsalter sich verlagern (Berger, 2008).

kommt das Risiko von 6 % (USA) bzw. 10 % (Norwegen), an einer milden, aber chronischen depressiven Verstimmung (*Dysthymie*) zu erkranken (vgl. Marneros, 2004). Die angenäherte Lebenszeitprävalenz an einer *Major Depression* zu erkranken, wird aufgrund der Lifetime-Daten für Europa nach Wittchen (2006), demzufolge konservativ auf mindestens 14 % geschätzt. Für die *Dysthymie* liegt neueren Studien zufolge die Lebenszeitprävalenz zwischen 6 und 10 % (Berger, 2008). Bei diesen Zahlen sind nur rein depressive Fälle berücksichtigt. Werden manisch-depressive und weitere Sonderfälle hinzugezählt, steigt das Risiko gegen 30 % an, wie Jules Angst in der Zürich Studie ermittelt hat (Angst, Gamma et al., 2005). In allen Ländern sind Frauen mindestens doppelt so häufig betroffen wie Männer. Nach Hautzinger (1998) liegt die Lebenszeitprävalenz für Männer im Mittel bei 12 % und für Frauen bei 26 %.

Zusammenfassung: Wie eingangs bereits erwähnt, weisen epidemiologische Studien zu affektiven Störungen mit Schwerpunkt *Major Depression* je nach Studie und Länder generell eine erhebliche Streuung auf (Wittchen, 2000). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der einschlägigen Studien ergibt folgendes Bild: Die Angaben für die Lebenszeitprävalenz für *Major Depression* schwanken zwischen 1,5 % und 19 %. Für *Dysthymie* zwischen 3 % und 4 %. Frauen erkranken 1,5- bis 3-mal häufiger an einer depressiven Störung. Das mittlere Alter der Erstmanifestation einer *Major Depression* variiert ländermässig zwischen 25 und 35 Jahren (M. B. Müller & Krieg, 2008). Tendenziell scheinen Depressionen eher noch zuzunehmen und sich zwischen den Geschlechtern in ihrer Häufigkeit anzugleichen. Tabelle 2.1 Seite 9 fasst den aktuellen Kenntnisstand zur Epidemiologie affektiver Störungen zusammen (Hautzinger, 1998).

STÖRUNG	PUNKT- PRÄVALENZ	6-MONATS- PRÄVALENZ	LEBENSZEIT- PRÄVALENZ
<i>Major Depression</i>	1,5-4,9 %	2,6-9,8 %	4,4-18,0 %
<i>Dysthymie</i>	1,2-3,9 %	2,3-4,6 %	3,1-3,9 %
<i>Bipolare Störung</i>	0,1-2,3 %	1,0-1,7 %	0,6-3,3 %

Tabelle 2.1: Häufigkeiten affektiver Störungen (Nach: Hautzinger, 1998)

Eine bemerkenswerte Entdeckung in jüngerer Zeit, welche die offensichtliche Zunahme der Depression erklären könnte, ist, dass die Krankheit vermehrt in jüngeren Bevölkerungsschichten auftritt. Bei der Depression liegt das durchschnittliche Ersterkrankungsalter inzwischen bei unter 30 Jahren. Bei den nach 1955 Geborenen erreichen die Zahlen dann eine Spitze, wenn die Menschen ein Alter von 25 erreicht haben (Wittchen, Knäuper & Kessler, 1994). Somit treten 50 % der Ersterkrankungen bereits vor dem 40. Lebensjahr auf (Berger, 2008). Dafür könnten kulturelle Entwicklungen wie der Zusammenbruch des traditionellen Familienlebens und die zunehmende soziale Mobilität verantwortlich sein. Eine andere Meinung geht dahin, dass junge Leute heute höhere Erwartungen aber geringere Chancen haben. Im Gegensatz zu dem, was manchmal vermutet wird, nimmt die Wahrscheinlichkeit an einer Depression zu erkranken nicht mit dem Alter zu. Nur 10 % der Patienten erkranken zum ersten Mal nach dem 60. Lebensjahr (Berger, 2008). Bei denjenigen über 65 hatte die Hälfte von denen, die depressiv wurden, bereits im jüngeren Alter eine Depression. Etwa ein Drittel der «Alters-Fälle» geht wahrscheinlich auf degenerative Krankheiten zurück, die mit der Alterung des Gehirns zusammenhängen (Wolpert, 2008).

Im Vergleich zu solchen repräsentativ erhobenen Zahlen der Durchschnittsbevölkerung stellen die tatsächlich psychiatrisch behandelten Patienten nur eine Minderheit dar. Sie bilden gleichsam die Spitze eines Eisbergs (s. Abbildung 2.1 Seite 10). Viele Erkrankungen, welche die Diagnosekriterien erfüllen, bleiben unerkannt oder werden falsch behandelt (R. J. Davidson & Meltzer-Brody, 1999). Nur ein geringer Prozentsatz davon wird klinisch angemessen behandelt.

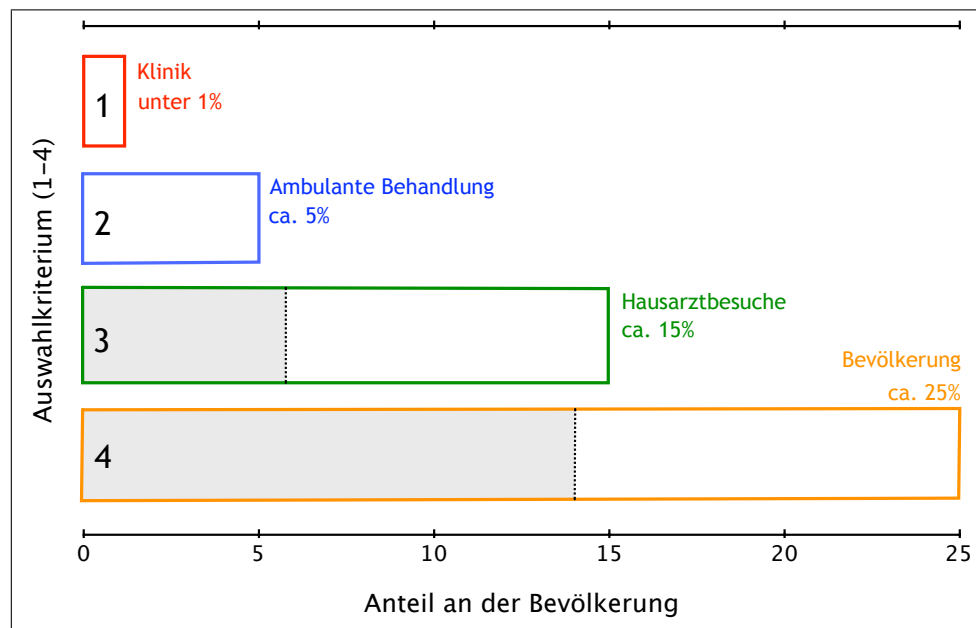


Abbildung 2.1: Häufigkeit von Depressionen in der Gesamtbevölkerung: 1 = Psychiatrische Klinikbehandlungen, 2 = Ambulante Behandlungen bei Psychiatern und Therapeuten, 3 = Hausarztbesuche, 4 = Repräsentative Befragung der Bevölkerungsgruppen. Hier ist anzumerken, dass der grössere Teil der Besuche von Hausärzten wegen körperlichen Beschwerden erfolgt. Die zugrunde liegende Depression wird nur in sehr wenigen Fällen erkannt und behandelt (Mod. nach: Hell, 2007)

Die Grenze zwischen gesund und krank In der Tat besteht ein Übergang zwischen gesundem Wohlbefinden und depressiver Verstimmung. Die Grenzziehung zwischen gesund und depressiv scheint fließend zu sein. Systematisch durchgeführte epidemiologische Untersuchungen der Durchschnittsbevölkerung haben keine Anhaltspunkte für eine strikte Trennung in depressive und nicht depressive Personen finden lassen. Es verhält sich so wie in der Körpermedizin, in der Blutdruck- oder Blutzuckererhöhung nur quantitativ von Durchschnittswerten unterschieden werden kann. Eine Studie aus den USA legt nahe, dass es einen kontinuierlichen Übergang von alltäglicher Depressivität zu leichteren und schwereren depressiven Verstimmungen gibt (Kellam, 1990) (s. Abbildung 2.2 Seite 11). Lediglich 35 % der jungen Frauen zeigten in dieser Studie an einem Befragungstag keine depressionsspezifischen Merkmale. 65 % der jungen Frauen wiesen am Stichtag mindestens ein depressionsspezifisches Symptom auf. Als Depressionssymptome wurden Schlaf- und Appetitverlust, Energie- und Interessenverlust, psychomotorische Hemmung, Gefühl der Wertlosigkeit, Konzentrationseinbusse und Suizidgedanken erfragt. Als klinisch krank wird aber erst eingestuft, wer fünf oder mehr Symptome über mindestens zwei Wochen aufweist, wobei für die Diagnosestellung einer *Major Depression* eines der Symptome eine depressive Verstimmung oder der Verlust an Interesse oder Freude sein muss. Abbildung 2.2 Seite 11 zeigt, dass nur eine künstliche Grenzziehung zwischen gesund (keine oder wenige Symptome) und krank (viele Symptome) möglich ist. Diese ist von der Übereinkunft der Experten abhängig und umso schwieriger, je fließender der Übergang von Wohlbefinden zur Depression ist. Abbildung 2.3 Seite 11 illustriert das Kontinuum depressiver Symptomatik in der Bevölkerung.

Das Dilemma der Depressionsdiagnose Die Schwierigkeit depressives Erleben zu definieren, besteht hauptsächlich darin, dass bis heute keine objektiven Messkriterien für die Diagnose bestehen. Die vom Patienten geäußerten Beschwerden sind erheblich durch das subjektive Erleben geprägt. Und es

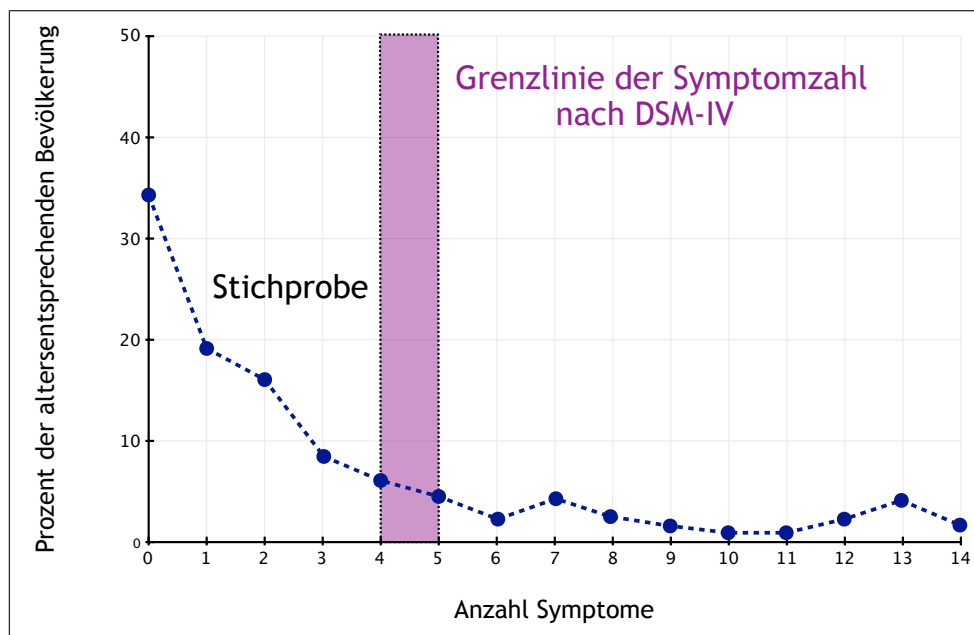


Abbildung 2.2: Anzahl Depressionssymptome bei 20- bis 24-jährigen Frauen in der repräsentativen Bevölkerungsauswahl von Baltimore, USA. Erklärung im Text. Die graue Grenzlinie zeigt die Symptomzahl an, die von der amerikanischen Gesellschaft für Psychiatrie für das Vorliegen einer Depression («Major Depression» nach DSM-IV) verlangt wird (Mod. nach: Hell, 2007)

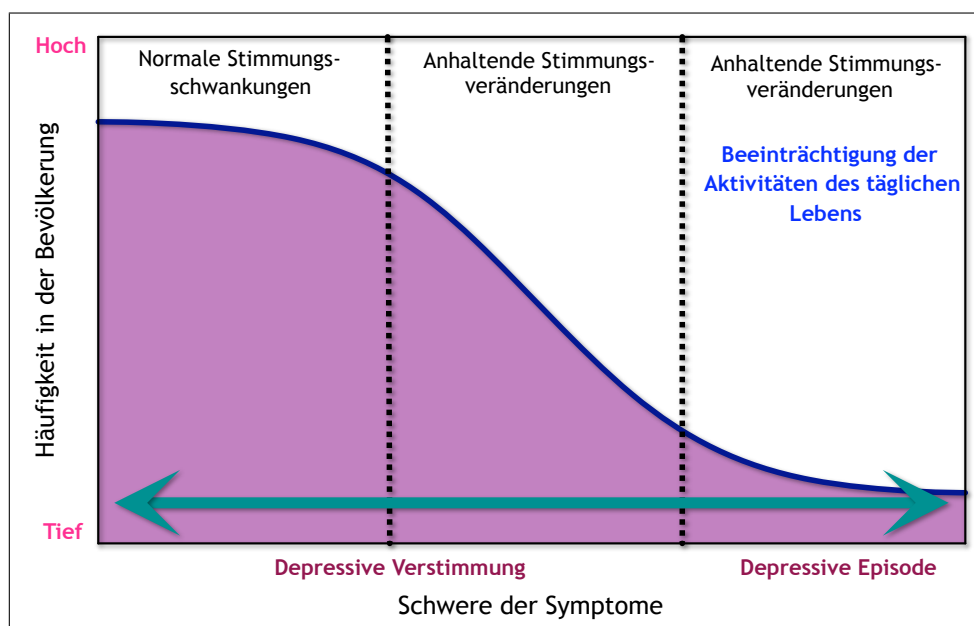


Abbildung 2.3: Kontinuum depressiver Symptomatik in der Bevölkerung. Während es auf der einen Seite depressive Zustände gibt, die auf Grund ihrer Symptomatik und Funktionseinschränkung eindeutigen Krankheitswert haben und auf der anderen Seite depressiv getönte Stimmungslagen, die eindeutig zum Gesunden gehören, existiert dazwischen ein breites Gebiet, in dem die Abgrenzung krank und gesund fließend ist und letztendlich Definitionssache (Mod. nach: WHO, 2001)

ist uns bis heute nicht gelungen, Labormethoden zu entwickeln, die objektive Messergebnisse zur Diagnosefindung liefern können. So wie ein Kardiologe einen Herzinfarkt mit einem Elektrokardiogramm nachweisen kann, ist es bei der Depression nicht möglich, objektive Daten zu gewinnen, um die Diagnose abzusichern. Seit dem ersten Erscheinen des «Diagnostischen und statistischen Handbuchs Psychischer Störungen» (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV bzw. DSM-IV-TR*), welches von der Amerikanischen Psychiatrischen Vereinigung (*American Psychiatric Association, APA*) etwa alle fünf Jahre herausgegeben wird (American Psychiatric Association, 1994, 2000), ist die Anzahl der Diagnosen um das Vierfache angestiegen. Holsboer (2009) ist in diesem Zusammenhang der Meinung, dass man mit Diagnosen behutsam umgehen soll, denn mangels konkreter Laborwerte werde das Vorhandensein eines Symptoms und sein Schweregrad oft mit hohem Fehlerrisiko dokumentiert. Das wird immer wieder dazu führen, dass ohne objektive Laborbefunde auch leichtere Symptomausprägungen als Diagnose gewertet werden und zum lukrativen Vorteil der Pharmakonzerne dafür jeweils auch Medikamente eingesetzt werden.⁷ Gefühlsqualitäten wie «traurig», «ängstlich» oder «ärgerlich» sind schliesslich nicht hinreichend um depressives Erleben zu charakterisieren und jede Person erlebt und interpretiert seine Gefühle zudem anders. Das hängt damit zusammen, dass das Gefühlsleben des Einzelnen nur indirekt, über sogenannte Aussenkriterien, mitgeteilt werden kann. Der depressive Zustand stellt darüber hinaus keine einfache Gefühlslage dar, für die klare Begriffe und eindeutige mimische Ausdrucksformen zur Verfügung stehen. Deshalb haben depressive Menschen auch Mühe, ihr Erleben in allgemein verständliche Worte zu fassen (Hell, 2007). Erkrankte Menschen könne aber trotzdem – wie es in der Praxis und Forschung üblich ist – gezielt auf bestimmte Eigenschaften (wie Bedrücktheit, Interessenverlust, Schlafstörungen, Selbstmordgedanken etc.) hin befragt werden. Gewisse standardisierte psychiatrische Interviews wie z. B. die *Hamilton Depression Scale* (s. Kapitel 5 Seite 65) erlauben in der ärztlichen und psychologischen Diagnostik die exakte statistische Erfassung und Quantifizierung einzelner depressiver Merkmale. So wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Dilling, Mombour & Schmidt, 2005) wie von der Amerikanischen Gesellschaft für Psychiatrie (American Psychiatric Association, 1994, 2000) für die Diagnose der depressiven Episode das Vorliegen einer bestimmten Anzahl Symptome verlangt. In Tabelle 2.2 Seite 13 können die Diagnosekriterien der Depression nach *ICD-10* und *DSM-IV* miteinander verglichen werden (Hautzinger & Meyer, 2002).

Zur Unterscheidung der Kategorien In der klassischen Psychiatrie wurden im Laufe der Jahre für die Depression viele verschiedene Diagnosebegriffe geprägt. Tabelle 2.3 Seite 14 gibt einen Überblick über ältere und neuere Klassifizierungsversuche depressiver Erkrankungen. Wie es sich als unmöglich erwiesen hat, gesund und krank eindeutig voneinander abzugrenzen, so ist es auch mit methodisch verfeinerten biologischen und psychologischen Untersuchungsmethoden bisher nicht gelungen, die einzelnen Depressionstypen scharf voneinander zu trennen. In statistischer Hinsicht überschneiden sich alle Depressionstypen mit andern, so dass sie nicht nach gesonderten Kategorien aussortierbar sind. Konsequenterweise werden heute die unterschiedlichen Formen eher schwerpunktartig voneinander abgegrenzt. Mischformen sind bei Weitem häufiger als Extremvarianten. Jules Angst (1987b) fasst als führender Epidemiologe auf diesem Gebiet den Erkenntnisstand so zusammen:

«Was früher wahr schien, ist heute problematisch. Zahlreiche Klassifizierungsversuche sind, wenn nicht gescheitert, so doch sehr in Frage gestellt, und vieles spricht dafür, dass manche Typologien polare Gruppen auf einem Kontinuum darstellen (Angst, 1987b).»⁸

⁷ Als Beispiel dafür nennt Holsboer (2009) die Diagnose der Sozialphobie, die oft gestellt und medikamentös behandelt wird, obwohl es sich dabei nur um Schüchternheit handelt.

⁸ Zit. nach Hell (2007, S 40).

EPISODE	DEPRESSION NACH ICD-10	DEPRESSION NACH DSM-IV
<i>Stimmung</i>	Fast täglich mindestens 2: - depressive Stimmung - Interessenverlust oder Verlust der Freude - verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit	Fast täglich mindestens 1: - depressive Stimmung - Interessenverlust oder Verlust der Freude
<i>Dauer</i>	mind. 2 Wochen	mind. 2 Wochen
<i>Anzahl erforderl. Symptome</i>	Mindestens 1 weiteres Symptom	Mindestens 4 weitere Symptome
<i>Liste</i>	Verlust des Selbstvertrauens oder Selbstwertgefühls	-
	Unbegründete Selbstvorwürfe oder unangemessene Schuldgefühle	Gefühl von Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle
	Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidgedanken bis hin zu suizidalem Verhalten	Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidgedanken bis hin zu suizidalem Verhalten
	Verminderte Denk-, Konzentrations- oder Entscheidungsfähigkeit	Verminderte Denk-, Konzentrations- oder Entscheidungsfähigkeit
	Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung (subjektiv oder objektiv)	Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung (nicht nur subjektiv)
	Schlafstörungen	Schlafstörungen
	Appetitverlust oder gesteigerter Appetit (mit entsprechenden Gewichtsveränderungen)	Gewichtsverlust oder -zunahme oder verminderter bzw. gesteigerter Appetit
	(s.o.)	Müdigkeit oder Energieverlust
<i>Art der psychosoz. Beeinträchtigung</i>	Veränderung in der Lebensführung mit klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen	Veränderung in der Lebensführung mit klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen
<i>Ausschlusskriterien</i>	Falls psychotische Symptome, dann jedoch keine für Schizophrenie typische wie z. B. Ich-Störungen oder akustische Halluzinationen	Keine reine Trauerreaktion (d. h. länger als 2 Monate nach Todesfall persistierend)
	nicht substanzinduzierte oder nicht durch einen allgemeinen medizinischen Krankheitsfaktor bzw. nicht organisch bedingt	nicht substanzinduzierte oder nicht durch einen allgemeinen medizinischen Krankheitsfaktor bzw. nicht organisch bedingt

Tabelle 2.2: Gegenüberstellung der diagnostischen Leitlinien der depressiven Episode nach ICD-10 bzw. DSM-IV (Aus: Hautzinger, 2002, S. 21)

UNTERTEILUNG	KATEGORIEN/BEGRIFFE	KATEGORIEN/BEGRIFFE
<i>nach Ursache</i>	Endogene Depression - von innen heraus entstehend - umweltstabil - heute meist als melancholischer Depressionstyp klassifiziert	Reaktive Depression - durch äussere Umstände ausgelöst - umweltlabil - heute meist als Anpassungsstörung klassifiziert
	Primäre Depression - ohne Zusammenhang mit anderer psychiatrischer Erkrankung auftretend	Sekundäre Depression - nach anderer Krankheit, z. B. Alkoholismus auftretend
<i>nach Schweregrad und Erscheinungsbild</i>	Psychotische Depression - oft mit Wahnideen einhergehend	Neurotische Depression - heute meist als dysthyme Störung klassifiziert
	Major Depression - erreicht einen definierten Schweregrad - Depression im engeren Sinne	Minor Depression - unterhalb der Definitionsschwelle einer «Major depression» - mildere depressive Verstimmung
	Episodische Störung - vorübergehende, einmal oder rezidivierend auftretende Erkrankungsform mit klinisch deutlich depressivem Bild, meist akut auftretend	Dysthyme Störung - anhaltende Erkrankungsform mit mild depressivem Bild, meist schleichend auftretend mit lang gezogenem Verlauf
	Melancholische Depression - mit somatischen Symptomen - frühmorgendliches Erwachen mit Morgentief, Tagesrhythmik - Appetit-, Gewichts- und Libidoverlust	Atypische Depression - abendliches Stimmungstief - Stimmungsaufhellung auf positive Ereignisse - Schlaf- und Appetitsteigerung
<i>nach Verlauf</i>	Unipolare Störung - im Langzeitverlauf nur depressive Episoden auftretend	Bipolare Störung - im Langzeitverlauf neben depressiven Episoden auch manische Zustände auftretend
	Saisonale Depression - meist auf Wintersaison beschränkte Depression mit häufig gesteigertem Schlaf- und Essbedürfnis	Rezidivierende kurze depressive Störung - häufig auftretend (über 12x pro Jahr) von sehr kurzer Dauer, meist 2-3 Tage

Tabelle 2.3: Ältere und neuere Klassifizierungsversuche depressiver Erkrankungen. Die Bezeichnungen «endogene Depression», «reaktive Depression» und «neurotische Depression» werden heute nicht mehr angewandt (Mod. nach: Hell, 2007, S. 39)

Heute geht man mehrheitlich davon aus, dass Depressionen keinen klar abgrenzbaren Erkrankungskategorien entsprechen, sondern eher einen bestimmten Reaktionstyp darstellen, der in verschiedenen Ausprägungen auftritt und mit anderen menschlichen Problemstellungen – z. B. mit der Neigung zur Angstreaktion – verschwistert ist. Man spricht deshalb vermehrt von einem *depressiven Syndrom*, zu dem ein ganzes Spektrum verschiedener Erlebens- und Verhaltensweisen mit depressiven Zügen gehört (Preisig, 2002; Van Praag, de Kloet & van Os, 2004; Marneros, 2004). Hierfür sprechen auch die Ergebnisse transkultureller Studien, welche die depressive Erlebensweise bei verschiedenen Völkern untersucht haben und eine Kernsymptomatik herausarbeiten konnten, die bei allen Völkern ähnlich ist (Angst, 1987b; Marneros, 2004).⁹ Die Weltgesundheitsbehörde unterteilt daher depressive Episoden nur noch aufgrund ihres Schweregrades (*leicht*, *mittelgradig* und *schwer*) und aufgrund ihres Verlaufs (*einmalig* und *rezidivierend*). Milde aber lang anhaltende depressive Verstimmungen werden als dysthyme Störungen gekennzeichnet.

2.2 Symptomatik und Verlauf der Depression

Grundsätzlich kennt jeder Mensch depressive Gefühlsstimmungen und depressive Symptome. Sie gehören in einem gewissen Mass zum normalen Gefühlsleben dazu. Eine depressive Erkrankung unterscheidet sich jedoch von diesen als normal zu bezeichnenden Stimmungstiefs durch Anzahl, Intensität, Qualität und Dauer der depressiven Symptome sowie durch daraus resultierende Einschränkungen im Vermögen den täglichen Verrichtungen des Alltags nachzugehen. Kern der depressiven Symptomatik ist eine allgemeine Herabgestimmtheit, eine «Entleerung des Menschen von Emotionalität bzw. Affektivität» (Wolfersdorf, 2008, S. 31) Das Symptombild der Depression ist komplex und betrifft alle Ebenen des menschlichen Seins. Mögliche Symptome depressiver Störungsbilder lassen sich phänomenologisch in Anlehnung an Wolfersdorf (2008) auf folgende Ebenen beschreiben: *motorisch*, *emotional*, *psychologisch-vegetativ*, *imaginativ-kognitiv* und *motivational*.

Motorisch Die Körperhaltung depressiver Patienten ist kraftlos, gebeugt, spannungsleer, die Bewegungen sind verlangsamt oder agitiert, nervös-zappelig. Der Gesichtsausdruck ist traurig, weinerlich, besorgt, maskenhaft erstarrt, manchmal auch nervös und angespannt. Die Sprache ist leise, monoton und langsam. Das Aktivitätsniveau ist allgemein vermindert und kann bis zum Stupor reichen. Alltägliche Anforderungen werden nicht mehr bewältigt.

Emotional Es herrschen Gefühle von Niedergeschlagenheit, Hilflosigkeit, Trauer, Hoffnungslosigkeit, Verlust, Verlassenheit, Einsamkeit, Schuld, Angst, Feindseligkeit sowie Gefühle der Leere und Gefühllosigkeit vor.

Psychologisch-vegetativ Es werden innere Unruhe, Spannung, Reizbarkeit, Weinen, Ermüdung, Schwäche, Schlafstörungen, tageszeitliche Schwankungen im Befinden, Appetit- und Gewichtsverlust, Libidoverlust, vegetative Beschwerden wie Kopfdruck und Magenbeschwerden beschrieben.

Imaginativ-kognitiv Negative Einstellung gegenüber sich selbst und bezüglich der Zukunft, Pessimismus, Selbstkritik und Selbstunsicherheit, Hypochondrie, zirkuläres Grübeln, Erwarten von Katastrophen bis hin zu stimmungskongruenten Wahnvorstellungen wie Schuld-, Versündigungs- und Verarmungswahn, rigides Anspruchsniveau und Suizidideen werden deutlich. Neuropsychologische Defizite wie Konzentrationsprobleme, Gedächtnisdefizite, mühseliges Denken bis hin zur Denkhemmung wurden beschrieben (früher: Pseudo-Demenz) (s. Kapitel 8 Seite 129).

⁹ Diese Kernsymptomatik entspricht einem Gefühl der Hemmung oder Schwere und dem Eindruck der Verlangsamung.

Motivational Misserfolgsorientierung, Vermeidungsverhalten, Erleben von Hilflosigkeit, Interessenverlust, Antriebslosigkeit, Gefühle des Überfordertseins und Rückzug bis zum Suizid sind kennzeichnend.

Da keines der kurz skizzierten Symptome nur bei depressiven Störungen vorkommt und Patienten ein unterschiedlich zusammengesetztes Muster von Symptomen in unterschiedlicher Ausprägung haben können, ist das Erkennen von Depressionen schwierig und erfordert eine sorgfältige Diagnostik (vgl. hierzu Abschnitt: Das Dilemma der Depressionsdiagnose). Winokur, Clayton und Reich (1969) beschreiben die Häufigkeit typischer Symptome bei Depressionen, welche in Tabelle 2.4 Seite 16 aufgelistet sind:

SYMPTOM	%
<i>Insomnie</i>	100
<i>Traurige Stimmung</i>	100
<i>Weinerlichkeit</i>	94
<i>Schlechte Konzentration</i>	91
<i>Suizidgedanken</i>	82
<i>Müdigkeit</i>	76
<i>Reizbarkeit</i>	76
<i>Psychomot. Verlangsamung</i>	76
<i>Appetitmangel</i>	66
<i>Tagesschwankungen</i>	64
<i>Hoffnungslosigkeit</i>	51
<i>Gedächtnisstörungen</i>	35
<i>Wahnideen</i>	33
<i>Selbstmordversuche</i>	15
<i>Akustische Halluzinationen</i>	6

Tabelle 2.4: Häufigkeit typischer Symptome bei Depressionen (Nach: Winokur, 1969)

Die meisten depressiven Patienten erleben mehrerer Episoden (Mueller & Leon, 1996; Solomon et al., 2000). In einer Studie von Keller (1994) hatte im Verlauf von 10 Jahren nur 1/4 der Patienten eine einzelne Episode, d. h. 3/4 der zu Beginn untersuchten depressiven Patienten erlebten erneut depressive Phasen. Die mittlere Dauer gesunder Zeiten nach einer depressiven Episode betrug ca. 20 Monate, wobei über die Hälfte der Untersuchten ca. ein Jahr lang und 22 % sogar fünf Jahre lang symptomfrei waren. Die meisten akuten Episoden waren nach ca. sechs Monaten abgeklungen. Soziale Beeinträchtigungen (Keitner, Miller, Ryan, Epstein & Bishop, 1989; Thornicroft & Sartorius, 1993) aber auch kognitive Defizite (Reppermund, 2007a; Reppermund et al., 2007b; Reppermund, Ising, Lucae & Zihl, 2009) können auch nach dem Abklingen akuter Symptome fortbestehen.

Die Dauer der depressiven Episode ist ein Prädiktor für den weiteren Verlauf der Störung. Je länger die Dauer einer Episode, um so unwahrscheinlicher wird ein vollständiges Abklingen. Annähernd 20 % der Verläufe sind chronisch. In einer umfangreichen multizentrischen Studie der Weltgesundheitsorganisation hatten 22 % der Patienten eine Episode von mehr als einem Jahr, was als Kriterium für die Chronizität der Depression definiert wurde (Thornicroft & Sartorius, 1993).

Zusammenfassend stellt man somit fest, dass bei etwa drei Viertel aller Patienten, die an einer depressiven Störung erkranken, langfristig ein wiederkehrender oder chronischer Verlauf zu erwarten ist. Nur ein Viertel erlangt nach einmaliger Erkrankung wieder vollständige bzw. dauerhafte Genesung.

Therapie und Krankheitsverlauf lassen sich in Anlehnung an Frank et al. (1991) folgenden Phasen zuordnen: Ansprechen auf Behandlung bzw. Symptombesserung («Therapieresponse», Erreichen eines weitgehend symptomfreien Zustandes («Remission»), Rückfall bzw. Verschlechterung der Symptoma-

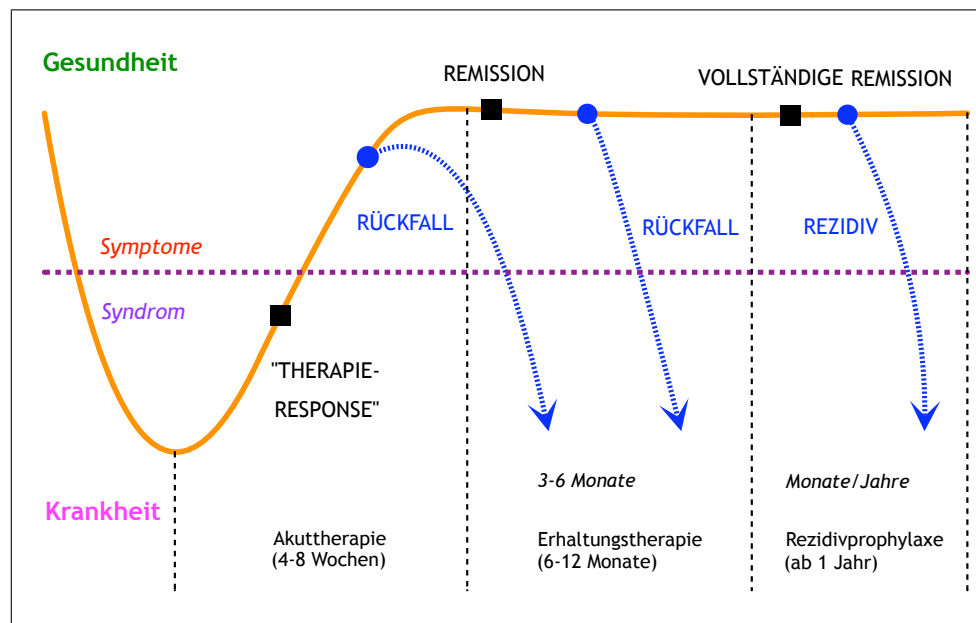


Abbildung 2.4: Verlaufsstadien einer Depression und begleitende Therapie (Mod. nach Kupfer, 1991, zit. nach Kapser et al. 2003)

tik, vollständige Gesundheit/ Remission oder erneute depressive Episode (nach mindestens mehrmonatiger Remission) («Rezidiv») (s. Abbildung 2.4 Seite 17). Ziel der Akuttherapie ist es, innerhalb der ersten 8-12 Wochen (gegebenenfalls auch länger) eine volle Remission zu erreichen (Kasper, Möller & Müller-Spahn, 2003). Bleibt 2-4 Wochen nach Therapiebeginn die Symptomatik unverändert, so ist dies als negativer Prädiktor für eine erfolgreiche Behandlung zu werten. Gleichfalls ist umso weniger mit einer baldigen Remission zu rechnen, je länger eine depressive Symptomatik besteht, je schwerer die Ausprägung der Symptomatik ist und je früher das Ersterkrankungsalter eintritt. Eine höhere Anzahl früherer Episoden und ungünstige soziale und familiäre Bedingungen gelten ebenso als ungünstige Prädiktoren. Tritt nach vier bis maximal sechs Wochen keine Besserung der Symptomatik ein, bedarf es einer Modifikation des Therapieregimes (z. B. Therapiewechsel, Medikamentenkombination oder Dosierungsaugmentation). Auch nach längerer Therapieresistenz können so Erfolge erzielt werden (Fava, 2003a; Thase, Friedman & Howland, 2001; Stimpson, Agrawal & Lewis, 2002). Nach Erreichen der vollen Remission soll die therapeutisch wirksame Intervention für 4-6 Monate weitergeführt werden. Je nach Ursache, Ausprägung und Verlauf der Depression folgt daraufhin ein Ausschleichen oder eine prophylaktische Fortführung der Therapie (über Monate bis Jahre) (Simon, Aguiar, Kunz & Lei, 2004; Thase et al., 2001).

Weiter können Komorbiditäten, vor allem Persönlichkeitsstörungen und organische Krankheiten, das Risiko chronischer Verläufe erhöhen. Als negative Verlaufsprädiktoren affektiver Störungen werden weiterhin eine Reihe sozialer Faktoren untersucht, u. a. kritische Lebensereignisse, multiple Verluste, Netzwerkfaktoren und Ehekonflikte (Zimmer, 1991). Es wird diskutiert, ob diese Zusammenhänge für Subgruppen depressiver Patienten einen ausgeprägteren Einfluss haben (Billings & Moos, 1984).

Treten akute Episoden bei gleichzeitigem Bestehen einer chronischen dysthymen Störung («Double Depression») auf, so klingen die einzelnen akuten Episoden schneller ab. Es kommt jedoch häufiger oder schneller zu Rückfällen verglichen mit Patienten, die eine akute depressive Episode ohne gleichzeitige chronische dysthyme Störung erleben (Keller, 1994). Aufgrund dieser depressiven empirischen

Befunde zum Verlauf von depressiven Störungen werden Depressionen in neueren Arbeiten mit chronischen körperlichen Krankheiten, z. B. Diabetes und Bluthochdruck verglichen (Judd, 2001). In einer 20 Jahre währenden Längsschnittstudie wurde festgestellt, dass die Patienten in über der Hälfte des Untersuchungszeitraumes als depressiv eingestuft werden mussten, wenn auch häufig auf einem leichten, dysthymen oder unterschweligen Niveau (Judd & Akiskal, 2000). Spätestens seit der repräsentativen sieben Jahre andauernden STAR*D-Studie (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) in den USA um die Forschergruppe von Rush (2007), die über 105 Publikationen zwischen 2001 und 2009 veröffentlichten, ist vorgeschlagen worden, die Depression als chronische Krankheit zu konzeptualisieren, die von Stadien unterschiedlicher Schwere gekennzeichnet ist (Rush et al., 2008; Gaynes et al., 2008; Warden, Rush, Trivedi, Fava & Wisniewski, 2007). Depression ist eine tödliche Erkrankung. Das Suizidrisiko bei Depressionen liegt bei etwa 15 %. Im Untersuchungszeitraum von 10 Jahren einer umfangreichen multizentrischen Langzeitstudie starben 11 % der Patienten durch Suizid, weitere 14 % unternahmen Suizidversuche (Thornicroft & Sartorius, 1993). Auch besteht gegenüber Nicht-Depressiven eine erhöhte Mortalität aufgrund komorbider körperlicher Krankheiten, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen (Joukamaa et al., 2001; Bondy, 2008; Wulsin, Vaillant & Wells, 1999; Hautzinger, 1998).

2.3 Vorstellungen zur Ätiologie

Obwohl affektive Erkrankungen in den letzten Jahren im Fokus der empirisch psychiatrischen Forschung gestanden haben, ist das Wissen über die Ursachen der Entstehung und des Verlaufs lückenhaft (Berger, 2008). Sicher ist, dass es sich bei der Entwicklung von depressiven Störungen um ein multikausales Geschehen handelt, wobei – wie im integrativen pathogenetischen Modell von Whybrow, Akiskal und McKinney (1984) dargestellt – von einer gegenseitigen Beeinflussung der beteiligten Faktoren ausgegangen wird (s. Abbildung 2.5 Seite 20). Bei der Untersuchung der Frage, wer unter welchen Umständen depressiv wird, ist es somit sinnvoll nicht eine eindeutige Ursache zu vermuten, sondern die Kombination aus diesen Faktoren, die eine Person anfällig machen und den äusseren Ereignissen, die eine depressive Episode auslösen können, ins Auge zu fassen. Wichtige Faktoren für die Entstehung einer Depression umfassen demnach (Sadock, Sadock & Ruiz, 2009; Stoppe et al., 2006):

Genetik Die Bedeutung von genetischen Faktoren als prädisponierend für eine depressive Erkrankung ist mittlerweile relativ gut nachgewiesen. Für Angehörige ersten Grades eines depressiv Erkrankten wird das Erkrankungsrisiko als etwa eineinhalb bis doppelt so hoch eingeschätzt wie in der nicht belasteten Bevölkerung (Berger, 2008).

Temperament Viele Menschen, die eine Depression entwickeln, leiden vorher an einem melancholischen Temperament. Dieses Temperament kann als Teil der allgemeinen genetisch determinierten Vulnerabilität verstanden werden. Gleichzeitig erleben melancholische Menschen häufiger interpersonelle Spannungen, Aufregung, Kränkung sowie auch Schlafstörungen und sind somit Stressoren, welche das Auftreten depressiver Störungen fördern, vermehrt ausgesetzt.

Kindliche Entwicklung Die Lebenssituation von depressiven Menschen ist häufig von vermehrten Konflikten, Scheidung, Verlusten, Suizid und anderen Schwierigkeiten geprägt. Diese Umstände mögen dazu beitragen, dass das Risiko, depressiv zu erkranken, für Kinder depressiver Eltern, die in ihrer kindlichen Entwicklung den erschwerten Lebensbedingungen der Eltern ausgesetzt sind, ebenfalls erhöht ist. Ebenso sei an dieser Stelle auf die nicht unerhebliche Bedeutung von Gewalterfahrungen und sexuellen Missbrauch in Kindheit und Jugend für das Depressionsrisiko hingewiesen (Kühner, 2003)

Lebensereignisse Während die meisten Menschen auch unter schweren Lebensereignissen nicht klinisch depressiv werden, ist das Risiko hierfür bei Personen mit genetischer Vulnerabilität erhöht. Belastende Lebensereignisse fungieren, zumindest am Anfang einer depressiven Erkrankung, als Auslöser. Eine besondere Rolle spielt hierbei das Thema Verlust. Lebensereignisse, die eine Depression auslösen können, haben meistens etwas mit Verlust zu tun – sei es Trennung von einem Menschen, sei es der Verlust durch einen Todesfall oder der Verlust des Selbstwertgefühls. Verluste, die bedrohlich sind, haben gravierende Auswirkungen, vor allem dann, wenn sie in eine Demütigung oder das Gefühl münden, von jemandem betrogen worden zu sein. Blosser Änderungen der Gefühlslage – wie das Verlöschen einer Liebe – sind keine Lebensereignisse, so bedeutsam sie auch sein mögen. Man hat festgestellt, dass in der Folge schwerwiegender Lebensereignisse etwa ein Drittel der Frauen depressiv wird und dies beweist, wie bedeutend die Rolle ist, die solchen Ereignissen beim Auslösen einer depressiven Episode zukommt. Der Verlust eines nahen Angehörigen ist offensichtlich ein schwerwiegendes traumatisches Lebensereignis, dessen Ursache vollkommen klar zutage liegt und das deshalb ein wichtiges Modell für das Verständnis von Lebensereignissen und von Verlust im Allgemeinen darstellt. Ein solcher Trauerfall erhöht das Risiko, an einer Depression zu erkranken um das Siebenfache. Die Wirkung ist in den beiden Jahren nach dem Verlust am evidentesten. Eine sich rasch einstellende intensive Depression nach einem Todesfall kündigt mit grosser Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende depressive Episode an.

Biologische Stressoren Sowohl physische Erkrankungen, wie z. B. eine Schilddrüsenunterfunktion, als auch pharmakologische Substanzen können bei bestehender Disposition Depressionen auslösen. Von besonderer Relevanz ist in diesem Zusammenhang die hohe Komorbidität depressiver Erkrankungen mit sowohl anderen psychischen Störungen, insbesondere Angsterkrankungen, als auch somatischen, z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen.

Geschlecht Frauen sind etwa doppelt so häufig von einer Depression betroffen wie Männer. Mögliche Ursachen hierfür sind vielschichtig und werden z. B. auf hormonelle Einflüsse und einen anderen Umgang mit Emotionen, sowie auf die Lebensumstände von Frauen zurückgeführt (Kühner, 2007).

Neurobiologie Auf der Basis der Ergebnisse der neurobiologischen Forschung der letzten Jahrzehnte ist heute davon auszugehen, dass neurochemische Störungen der Reizübertragung im Gehirn von relevanter Bedeutung für das Auftreten des Krankheitsbildes der Depression sind. Als ausschlaggebend wird dabei vor allem ein Ungleichgewicht zwischen aminergen und cholinergen Transmittern gesehen. Inwieweit diese Transmitter-Unausgeglichheiten, Korrelationen oder Folgen emotionaler, kognitiver und körperlicher Vorgänge sind oder aber ihre Ursache, ist dabei nicht geklärt; vielmehr wird von einer gegenseitigen Beeinflussung zwischen Neurochemie und depressiver Symptomatik ausgegangen, stellt doch Depressivität selbst – wie in der Einleitung bereits angeführt – einen massiven zentralnervösen Stressor für die Betroffenen dar (Berger, 2008).

Im Folgenden möchte ich auf verschiedene Erklärungsansätze zur Ätiologie der Depression genauer eingehen.

2.3.1 Neurotransmittertheorien und die Wirkungsweise der Antidepressiva

Mitte der 50er Jahre fanden klinische Forscher Medikamente, die depressive Symptome lindern konnten. Da diese Medikamente zu einer Anreicherung von Monoaminen¹⁰ an den Synapsen führten, nahm man

¹⁰ Monoamine sind Botenstoffe (sog. Neurotransmitter), die für die Übertragung der Erregung von der einen zur anderen Nervenzelle verantwortlich sind.

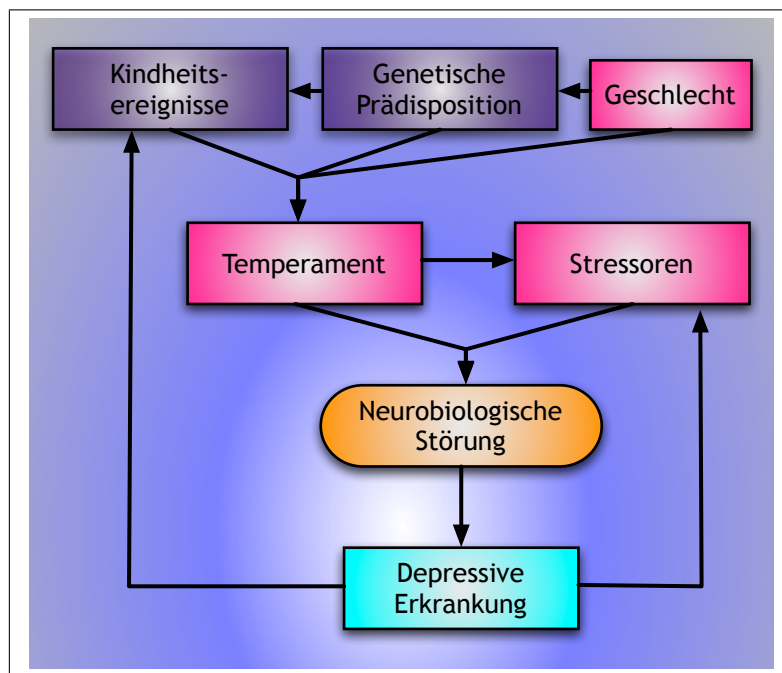


Abbildung 2.5: Integratives pathogenetisches Modell (Mod. nach: Whybrow et al., 1984)

an, im Gehirn depressiver Menschen seien nicht genügend dieser Monoamine als Botenstoffe vorhanden (siehe Exkurs: Die Entdeckung der ersten Antidepressiva). Die «Monoaminhypothese» geht allgemein davon aus, dass depressive Erkrankungen mit einer Verminderung der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt zusammenhängen. Es wird angenommen, dass selektiv wirkende Antidepressiva durch Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und/oder Serotonin bzw. durch die Blockade des Abbaus, die Konzentration dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt erhöhen (vgl. Abbildung 2.6 Seite 21). Gegen diese Hypothese spricht jedoch, dass nach der Medikamentenabgabe die Neurotransmission der Monoamine schnell zunimmt, die klinische antidepressive Wirkung jedoch erst nach etwa vierzehn Tagen eintritt.

Erst in neuester Zeit ist daher Zweifel aufgekommen, ob die beiden im Mittelpunkt des Interesses stehenden Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin überhaupt eine kausale Rolle bei der Depressionsentstehung spielen (Holsboer, 2009). Trotz grosser Forschungsanstrengungen konnte kein einheitlicher und durchgehender Mangel an Monoaminen bei depressiven Kranken festgestellt werden (Stahl, 2000). Zwar können einzelne Monoamine in Untergruppen depressiver Patienten vermindert sein, doch beschränkt sich diese Abnahme nicht auf den depressiven Zustand, sondern findet sich auch im depressionsfreien Intervall. Modifiziert man in Experimenten die Ernährung von gesunden Versuchspersonen (z. B. mit einer tryptophanfreien Diät), so dass sie kein Serotonin mehr synthetisieren können, werden sie trotz dem Serotonindefizit nicht depressiv. Wiederholt man diese Experimente aber mit Patienten, die zuvor an einer Depression gelitten haben, dann werden diese erneut depressiv (Delago, 2000).¹¹ Analoge Ergebnisse fanden sich auch nach experimenteller Reduktion des Noradrenalinspiegels.

Ein wichtiger Punkt ist – wie bereits erwähnt – der Zeitfaktor. In der Tat erhöht sich schon eine Stunde nach der Einnahme des Medikamentes der Serotonin- und Noradrenalinspiegel im Gehirn, die Aufhellung der depressiven Symptomatik beim Patienten dauert aber mindestens zwei bis drei Wochen,

¹¹ Charney und Delago (2000) führten einen Tryptophandepletionstest als experimentelle Provokation eines zentralen Serotoninmangels ein.

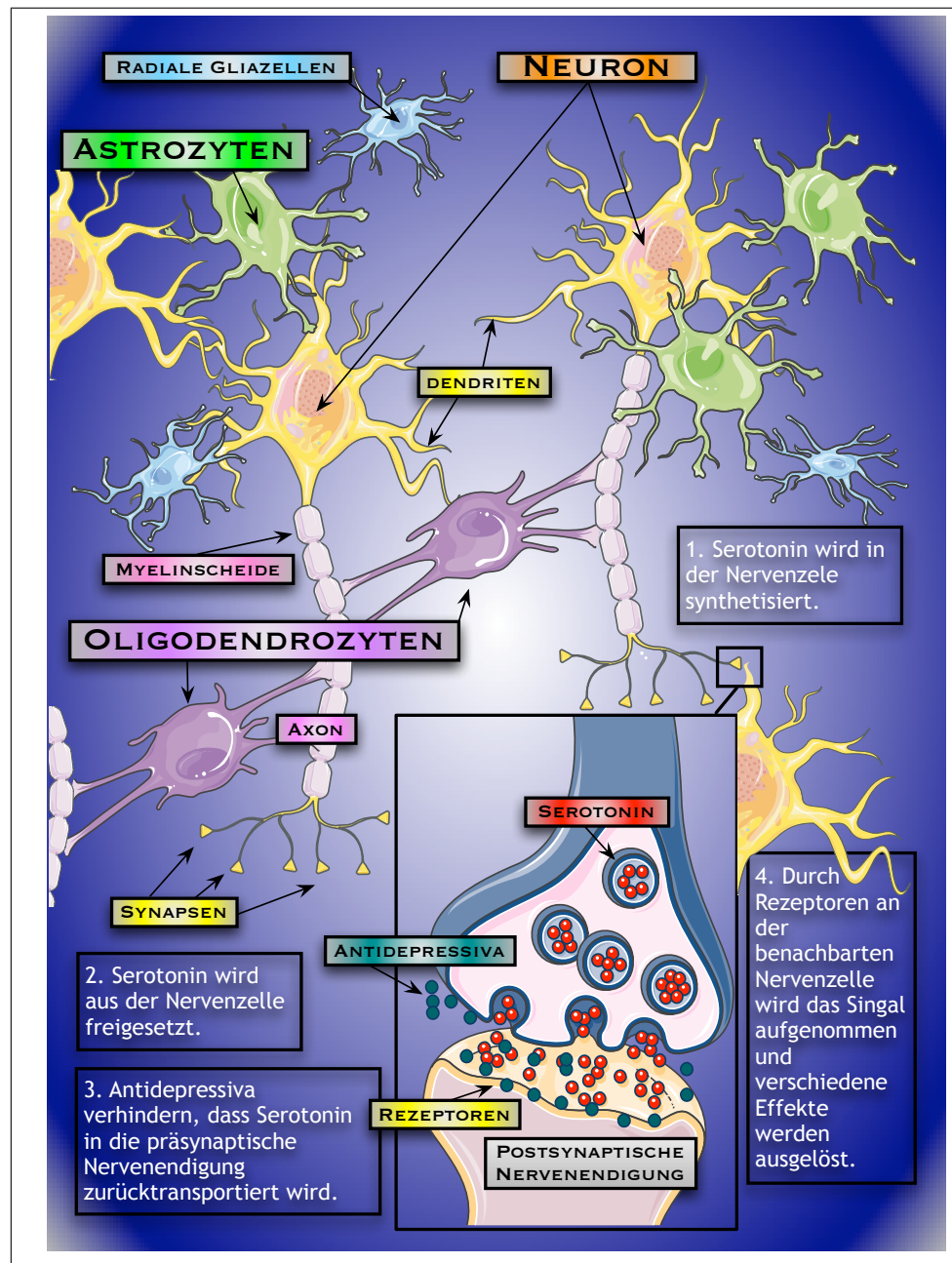


Abbildung 2.6: Signalübertragung durch den Neurotransmitter Serotonin, der aus der präsynaptischen Nervenendigung in den synaptischen Spalt freigesetzt wird und an der postsynaptischen Membran der Nervenzelle an die verschiedenen Serotoninrezeptoren binden kann. Auf der einzelnen Nervenzelle befinden sich 10'000 bis 20'000 postsynaptische Strukturen, auf denen bisher etwa 300 unterschiedliche Rezeptoren gefunden werden konnten. Die Gesamtzahl der Nervenzellen des menschlichen Gehirns wird auf 10'000 Milliarden geschätzt. Diese Zahlen illustrieren die unvorstellbaren vielen Möglichkeiten, die unser Gehirn besitzt, um auf innere und äussere Einflüsse zu reagieren (Mod. nach: Holsboer, 2009, S. 72)

leider oft viel länger. Es scheint sich also zwischen der Wiederaufnahmehemmung an der Zellmembran durch Antidepressiva und der klinischen Wirkung vieles in unserem Gehirn abzuspielen, das erst noch erkannt werden muss (Holsboer, 2009). Das Wechselspiel zwischen einem Rezeptor an der Zellmembran und einem Botenstoff, der sich dort wie ein Schlüssel zum Schloss anheftet, ist keineswegs ein starrer Mechanismus. Sind nur wenige Botenstoffe vorhanden, dann stellt die Zelle mehr Rezeptoren her und transportiert sie zur Zellmembran. Sind dagegen sehr viele Botenstoffe vorhanden, dann schützt sich die Zelle vor den Folgen dieses Überangebots, indem sie die Rezeptoren aus der Membran in das Innere der Zelle zurückholt und deren Empfindlichkeit gegenüber Transmitter vermindert. In Tierexperimenten gelang es tatsächlich nachzuweisen, wie durch Antidepressiva infolge der Erhöhung von Serotonin und Noradrenalin die korrespondierenden Rezeptoren unterempfindlich werden. Dies illustriert die extreme Flexibilität des Systems, erklärt aber nicht den Wirkmechanismus der Antidepressiva. Der Mechanismus der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (*Selective-serotonin-reuptake-inhibitor*, SSRI) ist nämlich nur indirekt für die klinische Wirkung der Antidepressiva verantwortlich. Ist die akute Erhöhung der Neurotransmitter erst einmal erfolgt, verändern sich zunächst die Rezeptorempfindlichkeiten. Die Rezeptoren stehen aber erst am Anfang einer ausgeklügelten Signalkette, die sich quer durch die Zelle bis zum Zellkern fortpflanzt. Dort werden als Antwort auf die von aussen auf die Zelle ankommenden Signale Gene aktiviert oder «stumm geschaltet». Welche Gene an- oder abgeschaltet werden, hängt ganz wesentlich von der Art der Zelle, aber auch von den Rezeptoren ab, die von den Botenstoffen aktiviert wurden. Als Ergebnis der Stimulation werden aus Aminosäuren, die in der Zelle vorhanden sind Peptide hergestellt. Mit Hilfe dieser Peptide werden auch andere, für die Zelle wichtige Moleküle und Neurotransmitter synthetisiert. Diese werden durch die langen Nervenfasern bis hin zu den Nervenendigungen transportiert und bei der Zellaktivierung freigesetzt. Sind sie einmal freigesetzt, beginnt der gleiche Mechanismus von vorn, nur eine Zelle weiter. Die Wirkung von Antidepressiva kann man sich so vorstellen, dass das Medikament wie bei einem Dominospiel in unserm Gehirn etwas anstösst, das eine ganze Kaskade von Ereignissen auslöst (Holsboer, 2009). Am Ende dieser Kaskade – vielleicht auch nur auf einer Zwischenstation – steht die klinische Wirkung und die Besserung depressiver Symptome. Durch das Medikament wird somit einem Mechanismus zufolge – der in der Literatur gut beschrieben ist – die Hemmung der Wiederaufnahme eines Botenstoffs (z. B. Serotonin) bewirkt. Gleichzeitig wird aber eine Kettenreaktion ausgelöst, an der eine unendlich grosse Zahl unterschiedlicher Mechanismen beteiligt ist, von denen wir bis heute nur wenig wissen. Welche der «Dominosteine» für die antidepressive Wirkung letztendlich verantwortlich sind, wissen wir immer noch nicht (Holsboer, 2009). An einer ganz bestimmten, noch unbekannten Stelle dieser Kaskade werden nämlich auch diejenigen Prozesse angestossen, denen wir die klinische Wirkung der Antidepressiva verdanken.

Darüber hinaus konnte im Rahmen der Stress-Hypothese der Depression¹² (vgl. hierzu Kapitel 2.3.3 Seite 30) beobachtet werden, dass Ratten, denen man CRH¹³ in verschiedenen Hirnregionen injizierte, tatsächlich viel ängstlicher waren (Landgraf et al., 2007). Mausgenetikern um die Gruppe von Wolfgang Wurst gelang es anschliessend, denjenigen Rezeptor (CRH-R1) zu inaktivieren, durch den das CRH-Molekül im Gehirn die Angstsymptomatik bei Mäusen hervorruft (Gendelektion bzw. Knock-out-Methode). Die auf diese Weise gezüchteten sog. «CRH-Rezeptor-Mäusen» hatten erheblich weniger Angst als normale Mäuse, aber auch andere depressionstypische Eigenschaften fehlten ihr. Im Gegensatz dazu konnten die Verhaltensauffälligkeiten bei genetisch veränderte Mäusen, denen ein zusätzliches

¹² Die Hypothese besagt, dass die bei Depressiven beobachtete andauernde Erhöhung der Stresshormone, insbesondere des Cortisols, das Ergebnis der Störung eines spezifischen Regulationsmechanismus darstellt.

¹³ CRH = *Corticotropin releasing hormone*, Corticotropin-freisetzendes Hormon. Die Struktur dieses Eiweissmoleküls (auch als Peptid bzw. Neuropeptid, weil es in den Nervenzellen entsteht, bezeichnet) konnte erstmals Anfang der 80er Jahren um die Gruppe von Wylie Vale, Jean Rivier und Catherine Rivier vom Salk Institute in Kalifornien USA aus dem Hypothalamus des Schafs isoliert und für Forschungszwecke synthetisiert werden.

Gen in die Erbsubstanz eingeschleust wurde (Geninsertion bzw. Knock-in-Methode) und die hierdurch im Gegenteil besonders ängstlich wurden, mit dem Effekt des CRH-Rezeptor-Blockers rückgängig gemacht werden. Damit konnte die Stress-Hypothese der Depression tierexperimentell bestätigt werden: Das depressionstypische Verhalten hervorrufoende Eiweissmolekül CRH kann durch die Blockierung der CRH-Rezeptoren wieder rückgängig gemacht werden. Die Hypothese, dass CRH dann eine Depression verursache, wenn es dauerhaft erhöht bleibt, wurde anschliessend an Patienten mit Depression getestet, indem ihnen das CRH-Rezeptor-Blocker in aufsteigender Dosierung verabreicht wurde. Es zeigte sich, dass CRH-Rezeptor-Blocker durchaus Potential als Antidepressiva hatten.

Trotz dieser Beobachtung (Lowy, Reder, Antel & Meltzer, 1984), die bald schon 25 Jahre zurückliegt, gelang es bis heute keinem Pharmaunternehmen CRH-Rezeptor-Blocker, welche die CRH-Wirkung im Gehirn depressiver Patienten blockieren könnten, zu entwickeln. Dafür werden aber in regelmässigen Abständen immer neue Antidepressiva auf dem Markt gebracht, die sich von den vorhandenen Medikamenten gegen Depression nicht grundsätzlich unterscheiden und weiterhin auf der Grundannahme einer gestörten Signalübertragung von Noradrenalin und Serotonin, also der Monoaminhypothese, basieren. Es ist aber auch möglich, dass die Monoaminhypothese mit der Stresshormon-Hypothese zusammenhängt.

Da Cortisol fettlösliche Eigenschaften besitzt, ist es in der Lage, leicht alle Zellen zu durchdringen – auch diejenigen des Gehirns. Cortisol bindet in vielen Zellen an einem Eiweissmolekül, das ihm als Rezeptor dient. Dieser Komplex, bestehend aus Cortisol und seinem Rezeptor hat die besondere Eigenschaft, im Zellkern an der Erbsubstanz, der DNA, zu binden und hierdurch benachbarte Gene zu aktivieren oder stilllegen zu können. Auf diesem Weg kann sich Cortisol auch selbst regulieren. Die Stresshormon-Hypothese besagt, dass der durch den Cortisol-Rezeptor-Komplex gesteuerte Signalmechanismus bei Patienten mit Depressionen gestört ist. Es konnte bewiesen werden, wie herkömmliche Antidepressiva überschüssendes CRH unterdrücken können. Bei mit Antidepressiva behandelten Mäusen und Ratten wurde nämlich eine verstärkte Neurosynthese der Cortisol-Rezeptoren beobachtet. Auch der Mechanismus, wodurch der Cortisol-Rezeptor die CRH-Synthese unterdrückt, konnte beschrieben werden. Antidepressiva können somit durch diesen Mechanismus die Cortisol-Rezeptor-Synthese stimulieren und den CRH-Gen unterdrücken, wodurch überschüssiges CRH reduziert werden kann. Dies ist ein langwieriger Prozess, was aber auch erklärt, wieso es lange dauert, bis die Wirkung von Antidepressiva einsetzt. Cortisol und CRH sind für die Wirkung von Serotonin im Gehirn hinderlich. Auch die Neusynthese von Nervenzellen im Gehirn, welche durch die Steigerung des Nervenwachstumsfaktors BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*, s. Kapitel 2.3.6 Seite 38) hervorgerufen wird, kann durch Cortisol behindert und unterdrückt werden.

Demnach wird derzeit zusammenfassend die Wirkung von Antidepressiva mehrheitlich in folgenden Zusammenhang gebracht: Zum einen wird davon ausgegangen, dass antidepressiv wirksame Substanzen die Übertragung von Signalen zwischen Nervenzellen auch bei normalem Monoamingehalt erhöhen, indem sie in der Nervenzelle selbst zur Aktivierung von Genen – der sogenannten Genexpression – beitragen. Zum andern gibt es – wie oben beschrieben – Hinweise, dass bestimmte Antidepressiva in die Regulation der hormonellen Stressverarbeitung eingreifen und die bei Depression oft eingeschränkte Bindungsfähigkeit der Rezeptoren für das Stresshormon Cortisol erhöhen. Damit könnte eine stressartige Überbelastung stärker abgefedert und das belastungsabhängige depressive Geschehen bessert sich.

Die heute bekannten, antidepressiv wirksamen Substanzen bewirken ganz unterschiedliche biochemische Veränderungen an den Übertragungssystemen des Gehirns und haben dennoch eine weitgehend gleiche Wirkung auf die Symptome depressiver Menschen (Stassen & Angst, 2002). Dies macht es unwahrscheinlich, dass allein die veränderte Konzentration eines bestimmten Botenstoffes an den Synapsen die Ursache einer Depression beseitigt. Hingegen gilt es zu beachten, dass nach einer erfolgreichen

Therapie mit einem Antidepressivum, welches den Serotoninstoffwechsel aktiviert, das Risiko eines depressiven Rückfalls ansteigt, wenn diese Monoamine abrupt abgesetzt werden und der Monoamingehalt im Gehirn rasch abfällt. Ein konstant erniedrigter Gehalt an Monoaminen im Gehirn löst offenbar seltener eine Depression aus. Eher scheint es so zu sein, dass eine zusätzliche abrupte Konzentrationsabnahme dieser Substanzen depressionsauslösend wirkt, indem ein vorher bestehender Gleichgewichtszustand gestört wird. Dafür spricht auch, dass Menschen mit einem erhöhten Depressionsrisiko zu einem erheblichen Teil im gesunden bzw. depressionsfreien Zustand einen abnorm tiefen Serotoninspiegel aufweisen und erst depressiv erkranken, wenn ihnen zusätzlich, z. B. durch eine entsprechende Diät (s. oben), Serotonin entzogen wird (Van Praag et al., 2004).

Exkurs: Die Entdeckung der ersten Antidepressiva

Die Signalübertragung zwischen den Nervenzellen im Gehirn kann entweder elektrisch oder chemisch erfolgen. Diese pharmakologischen Prinzipien wurden schon früh um 1870 von Emil Du Bois-Reymond entdeckt: Die Botenstoffe oder Neurotransmitter müssen an Rezeptoren binden, die für die Aufgaben der Signalweiterleitung, also der Informationsvermittlung in das Zellinnere, spezialisiert sind. Die Rezeptoren passen zum Botenstoff wie ein Schloss zum Schlüssel. Dabei können die Rezeptoren sowohl in der Aussenhülle der Zelle, der Zellmembran, sitzen als auch im Inneren der Zelle aufhalten. Im letzteren Fall ist es für den Botenstoff etwas schwerer, seinen Rezeptor zu finden: Er muss sich nämlich einen Weg durch die Zellmembran bahnen. Dieses Botenstoff-Rezeptor-Konzept wurde vor allem mit dem Neurotransmitter Histamin experimentell vertieft. Es wurde beobachtet, wie sich die Wirkung des Histamins, welche beim Kontakt mit einem allergischen Stoff Juckreiz und Rötungen hervorruft, durch die Blockade von Rezeptoren aufheben liess. Da Histamin auch auf den Schlaf-Wach-Rhythmus wirkt, hatten diese ersten Medikamente sedierende, d. h. müde machende Nebenwirkungen.

Als der französische Militärarzt Henri Laborit weitere Präparate aus dieser Substanzklasse mit der chemischen Bezeichnung «Phenothiazine» aufgrund dessen sedierenden Eigenschaften testete, ging aus deren Syntheserie *Chlorpromazin* hervor. Die beiden Pariser Psychiater Jean Delay und Paul Deniker wendeten diese Substanz anschliessend zur Behandlung von Manie und Psychosen an. Chlorpromazin wurde bald zur Therapie der ersten Wahl. Im Rahmen von weiteren Synthesearbeiten, dieses Mal aufgrund von patentrechtlichen Gründen aus der Substanzklasse der *Benzapine*, gelang es der Firma Geigy (heute mit den Firmen Ciba-Geigy und Sandoz im Pharmakonzern Novartis zusammengeführt) *Imipramin* zu synthetisieren, welches ähnliche Wirkungen hatte wie *Chlorpromazin*. Der Schweizer Psychiater Roland Kuhn setzte als Erster die Prüfsubstanz Imipramin ein und war tief enttäuscht, als er feststellen musste, dass die antipsychotische Wirkung ausblieb. Aber eine Patientin, bei der er das Medikament angewendet hatte, zeigte erstaunliche Besserung. Die Patientin litt nicht an Schizophrenie oder Manie, sondern an schizophrenieähnlichen Symptomen im Rahmen einer schweren Depression. Die Wirkung dieses ersten Antidepressivums wurde von weiteren klinischen Studien in den 1950er Jahren von Kuhn selbst aber auch durch Jules Angst am Zürcher Burghölzli, gesichert. Als Kuhn seine Beobachtungen beim Weltkongress für Psychiatrie 1957 in Zürich vortrug, fand er vor einer kleinen Zuhörerschaft nur mässiges Interesse. Dass dieses Medikament und alle sich davon ableitenden Antidepressiva 50 Jahre später einen jährlichen Umsatz von 20 Milliarden Euro erzielen würden, ahnte damals noch niemand.

Die Wirkmechanismen des Antidepressivums Imipramin wurden bald nach seiner Entdeckung weltweit intensiv erforscht und es fanden sich zunächst Hinweise darauf, dass bei Tieren, die mit Imipramin behandelt wurden, auch Veränderungen der Konzentration und des Stoffwechsels von Noradrenalin nachweisbar waren. Ein Neurotransmitter, das von der Nervenendigung freigesetzt wird, kann entweder den winzigen Spalt, der ihn von der benachbarten Nervenendigung trennt, überqueren, um das Signal über Rezeptoren weiterzuleiten, oder er wird im synaptischen Spalt mit Hilfe verschiedener Enzyme abgebaut. Eine weitere Möglichkeit ist die Rückkehr des Neurotransmitters in diejenige Nervenendigung, aus der er freigesetzt wurde. Hierzu sitzt in der Membran der Nervenzelle ein Eiweissmolekül, dessen Zweck darin besteht, einmal freigesetzte Neurotransmitter rasch wieder zurück in die Zelle zu transportieren. Julius Axelrod, einem aus Polen stammenden amerikanischen Pharmakologen, gelang gemeinsam mit Georg Herting, einem aus Prag stammenden Pharmakologen, die bahnbrechende Entdeckung, dass Imipramin den Wiederaufnahmemechanismus hemmt, indem es das Eiweissmolekül, mit welchem der Transport vonstattengeht, blockiert. Hiermit war das Prinzip der Wiederaufnahmehemmung als Basismechanismus für die Wirkung von Antidepressiva entdeckt. Später konnte Arvid Carlsson, ein schwedischer Pharmakologe, die Wiederaufnahmehemmung von Serotonin durch Imipramin belegen. Damit waren die beiden Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin als Hauptakteure der Wirkung von Imipramin, dem ersten Antidepressivum, erkannt. Beide Forscher, Julius Axelrod und Arvid Carlsson, wurden für ihre Arbeiten mit Nobelpreisen geehrt (Holsboer, 2009).

2.3.2 Genetische Einflüsse auf die Entstehung der Depression

Alle Evidenz legt nahe, dass die Erbllichkeit der Depression bei über 50 % liegt; das heisst, dass über die Hälfte der Anfälligkeit eines Menschen für Depressionen auf seine Gene zurückzuführen sind.¹⁴ Bei den manisch-depressiven Erkrankungen ist dieser Zusammenhang noch ausgeprägter und liegt bei etwa 60 % (Farmer, Elkin & McGuffin, 2007). Aus Zwillingsstudien geht ziemlich eindeutig hervor, dass bei der Depression eine genetische Komponente eine wichtige Rolle spielt. Eineiige Zwillinge haben die gleichen Gene, und wenn einer der beiden unter einer schweren Depression leidet, besteht eine fünfzigprozentige Wahrscheinlichkeit, dass der andere ebenfalls depressiv wird. Bei zweieiigen Zwillingen gibt es, wenn einer depressiv wird, zwar immer noch ein erhöhtes Risiko, dass der andere Zwilling ebenfalls eine depressive Episode erfahren wird, aber es ist nur noch halb so gross wie bei eineiigen Zwillingen: Die Chancen stehen etwa eins zu vier (Wolpert, 2008).¹⁵ Auch konnte in Adoptionsstudien beobachtet werden, dass Zwillinge, die bei Geburt wegadoptiert wurden und somit in einer anderen «gesunden» Umgebung aufwuchsen, häufiger erkrankten. Diese Befunde sprechen eindeutig dafür, dass genetische Faktoren einen grösseren Einfluss haben als die der gemeinsamen Umweltbedingungen und dass die Gene bei der erblich bedingten Vulnerabilität eine wichtige Rolle spielen. Verwandte von Personen, die unter Depressionen leiden, haben ferner ein höheres Risiko, selbst an einer Depression zu erkranken. Nicht weniger als 20 % der Verwandten depressiver Patienten haben irgendeine Art von depressiver Krankheit. Das Risiko bei Kindern, deren Eltern beide depressiv sind, beträgt mehr als 50 %. Wenn jemand einen Eltern- oder Geschwisterteil hat, der unter einer Major Depression leidet, wird er oder sie ein ungefähr zweimal grösseres Risiko haben als die Normalbevölkerung; dieses Risiko erhöht sich jedoch ungefähr auf das Fünffache, wenn der Verwandte noch vor dem Alter von zwanzig Jahren depressiv wurde (Bland, 1997). Trotz dieser Erkenntnisse sind wir nicht in der Lage, die Gene klar zu benennen, welche die Ursache dieser genetisch bedingten Empfindlichkeit sein könnten. Die Suche nach genetischer Beteiligung richtet sich heute nicht nur auf dem Gesamtbild der Depression, sondern vor allem auf einzelne Merkmale z. B. Persönlichkeitszüge wie Ängstlichkeit, Pessimismus oder «Harm avoidance».¹⁶ Es hat sich nämlich herausgestellt, dass Persönlichkeitsmerkmale in einem hohen Ausmass durch Gene bestimmt und infolgedessen vererbt werden (Craddock & Forty, 2006). Die Bedeutung der Gene müssen aber nicht als «krankheitsverursachend» betrachtet werden, sondern in Richtung einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber anderen Faktoren wie Stress oder Störung der Neurotransmission interpretiert werden.

Gen-Umwelt-Interaktion

Depressionen treten vermehrt nach krisenhaften Lebensereignissen («life events») auf. Frauen reagieren hier insbesondere auf Stresssituationen, die ihr soziales Umfeld oder ihre Familie betreffen. Männer hingegen eher auf Verlust des Arbeitsplatzes oder Scheidung bzw. Trennung vom Lebenspartner. Vor allem sind aber negative Ereignisse in der frühen Kindheit wie Verlust der Bezugsperson, Vernachlässigung oder Missbrauch ein grosser Risikofaktor später an einer Depression zu erkranken. Diese frühen Stressoren können im noch nicht ganz ausgereiften Gehirn von Kindern andauernde Veränderungen in der Verschaltung der Netzwerke der Nervenfasern und Nervenzellen auslösen, die sie dann später

¹⁴ Belmaker und Agam (2008) kommen in ihrer Studie im «New England Journal of Medicine» auf eine Erbllichkeit der Depression von durchschnittlich 37 %.

¹⁵ Die Erbllichkeit spielt eindeutig eine sehr grosse Rolle, berücksichtigt man die Tatsache, dass eineiige Zwillinge im Hinblick auf ihre Körper und Gehirne nicht wirklich identisch sind. Dafür sind neben dem unterschiedlichen Werdegang des Einzelnen auch Entwicklungsgeräusche und gewisse Zufallselemente verantwortlich.

¹⁶ «Harm avoidance» bezeichnet ein zurückgezogenes Verhalten, mit dem man Konflikte zu vermeiden versucht.

empfindlicher gegenüber Stress machen, und schon bei kleinen Auslösern mit einem Zusammenbruch ihres Stresssystems reagieren lassen (Mann & Currier, 2006).

Es erkrankt aber nicht jede Person, die einer Stresssituation ausgesetzt wurde, denn in der Tat liegt auch für die Stressantwort eine gewisse erblich bedingte Empfindlichkeit vor. Eine Veränderung im Gen des Serotonin-Transporters¹⁷ hat zum Beispiel einen Einfluss darauf, wie wir auf Stress reagieren (Caspi et al., 2003). Dabei rückt eine mögliche Wechselwirkung zwischen genetischen und Umweltfaktoren in den Mittelpunkt des Interesses. Caspi et al. (2003) untersuchten das mögliche Zusammenwirken von genetischen Merkmalen, d. h. einem Polymorphismus für die Promoterregion des Serotonin-Transporter-Gens (5-HTTLPR) und Umweltbelastungen («life events») bei der Entstehung depressiver Störungen. Bei der untersuchten Variation ist das kurze («short») im Vergleich zum langen («long») Allel mit einer verminderten Verfügbarkeit von Serotonin assoziiert. Korreliert man den genetischen Polymorphismus (d. h. s/s, s/l, bzw. l/l) mit der Anzahl besonders stressbesetzter kritischer Lebensereignisse, so weist die Gruppe mit dem kurzen (s/s) gegenüber der Gruppe mit dem langen Allel (l/l) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine depressive Episode auf. Analoge Ergebnisse ergaben sich bei der Analyse der Zusammenhänge zwischen belastenden Lebensereignissen, Suizidversuchen und Misshandlungserfahrungen in der Kindheit und späteren depressiven Episoden (s. Abbildung 2.7 Seite 2.7).¹⁸ Eine Misshandlung erhöhte in diesen Studien erst dann das Erkrankungsrisiko für eine Depression, wenn der Risikogenotyp vorlag (das s-Allel des Serotonin-Transporter-Gens). In einer Reihe darauf folgender Untersuchungen wurde bestätigt, dass Träger des s-Allels des Serotonin-Transporter-Gens (5-HTTLPR s/s oder s/l) in Kombination mit belastenden Lebensereignissen (z. B. Arbeitslosigkeit, Schulden etc.) und/oder Traumatisierung (körperliche und seelische Misshandlung) mit grösserer Wahrscheinlichkeit an einer Depression erkranken (Cervilla et al., 2007; Kaufman et al., 2004). Diese interessanten Ergebnisse deuten darauf hin, dass beide Faktorenkomplexe, Genetik und Umwelt, berücksichtigt werden müssen, dass aber genetische Merkmale möglicherweise Umwelteffekte moderieren (bzw. vice versa), u. a. indem sie beeinflussen, ob bzw. inwieweit sich kritische Lebensereignisse tatsächlich pathologisch auswirken.

Kandidatengene

Neben dem beschriebenen Serotonin-Transporter-Gen (5-HTT), dessen Dysfunktion bei der Pathogenese depressiver Erkrankungen eine Rolle zu spielen scheint (Pezawas et al., 2005), werden in letzter Zeit weitere Kandidatengene erforscht. Einige davon möchte ich an dieser Stelle angesichts der Aktualität der Befunde kurz auflisten.

Der «P2RX7» Polymorphismus Diese mit den Buchstaben P2RX7 abgekürzte Genvariante wurde ursprünglich von einer kanadischen Forschergruppe entdeckt (Barden et al., 2006). Es zeigte sich, dass dieser Polymorphismus das Erkrankungsrisiko für die manisch-depressive Krankheit erheblich er-

¹⁷ Serotonin (*5-Hydroxytryptamin*, 5-HT) ist ein Neurotransmitter, dem – wie wir im vorderen Kapitel gesehen haben – neben Noradrenalin im Rahmen der sogenannten Monoaminmangelhypothese eine gewisse Bedeutung in der Pathogenese depressiver Erkrankungen zugesprochen wird. Der Serotonin-Transporter-Gen (5-HTT) reguliert die Menge des Botenstoffs Serotonin und trägt in sich die Information für das Eiweissmolekül, mit dem Serotonin wieder in das Nervenzellende rücktransportiert wird, aus dem er gekommen ist. Von diesem Gen existieren zwei verschiedene Varianten, die unterschiedlich lang sind.

¹⁸ Die Ergebnisse der Regressionsanalyse von Caspi et al. (2003) konnten zahlenmässig die Interaktion belegen, dass stressreiche Ereignisse in der Kindheit eine Depression im Erwachsenenalter nur bei denjenigen Individuen voraussagte, die Träger des s-Allels waren, nämlich bei den s/s Homozygoten ($b = 0.60$, $SE = 0.26$, $z = 2.31$, $p = 0.02$) und bei den s/l Heterozygoten ($b = 0.45$, $SE = 0.16$, $z = 2.83$, $p = 0.01$); aber nicht bei den l/l Homozygoten ($b = -0.01$, $SE = 0.21$, $z = 0.01$, $p = 0.99$).

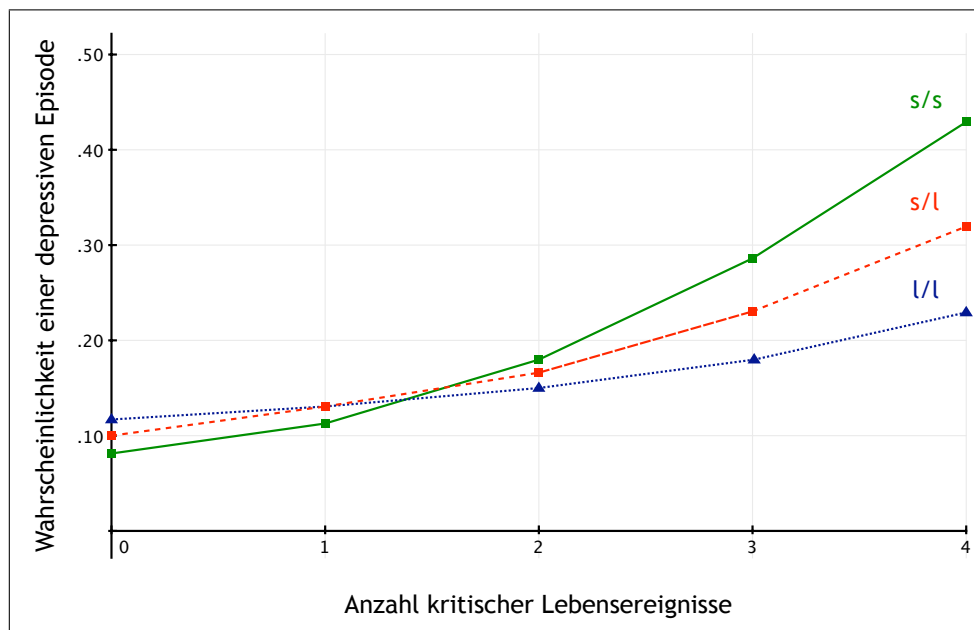


Abbildung 2.7: Darstellung des Zusammenhangs zwischen belastenden Lebensereignisse zwischen dem 3. und 11. Lebensjahr und der Wahrscheinlichkeit für depressive Episode bei 3 verschiedenen genetischen Gruppen, die Unterschiede in Promoterregion des Serotonin-Transporter-Gens (5-HTTLPR) aufweisen: s/s Probanden mit 2 kurzen Allelen («short/short»); s/l Probanden mit einem kurzen und einem langen Allel («short/long»); l/l Probanden mit 2 langen Allelen («long/long»). (Nach: Caspi et. al., 2003)

höht. Bei diesem Gen weisen die Erkrankten somit sehr viel öfter eine Variation auf als bei gesunden Vergleichspersonen. P2RX7 trägt die Information für ein grosses Molekül, das in der Membran von Gehirnzellen sitzt. Wenn ein spezieller Botenstoff an das Molekül bindet, öffnet sich eine Pore in der Zellmembran, durch die elektrisch geladene Ionen fließen können. In diesem Sinne steht P2RX7 für einen Rezeptor, an den Moleküle binden können. Auf diese Weise werden viele Gene im Zellkern reguliert. Das P2RX7-Gen weist auch bei depressiven Patienten eine ganze Reihe von Veränderungen auf (Lucae et al., 2006). Man kann daraus schliessen, dass das für den Rezeptor P2RX7 kodierende Gen bei Depressiven weniger aktiv ist als bei gesunden Vergleichspersonen (Holsboer, 2008). Der Polymorphismus unterscheidet aber nicht zwischen bipolarer und unipolarer Depression. Dies steht zwar einem weitverbreiteten Dogma entgegen, ist aber dennoch nicht verwunderlich, denn die Konversion von unipolar zu bipolar beträgt jährlich knapp über 1 %, d. h. von hundert 20-jährigen Patienten mit unipolarer Depression ist im Alter von 60 Jahren bereits etwa die Hälfte bipolar (Angst, Sellaro, Strassen & Gamma, 2005). Unterdrückt man nämlich im Tiermodell mit einer neu entdeckten Technik¹⁹ die Synthese des P2RX7-Moleküls in Mäusen, so verstärkt sich deren depressionsähnliches Verhalten und sie werden z. B. viel ängstlicher. Die genetisch bedingte Schwächung der Funktion des P2RX7-Rezeptors könnte somit an der Entstehung depressionstypischer Symptome wie z. B. erhöhter Ängstlichkeit beteiligt sein. Diese Genvariante findet sich in humangenetischen Analysen immerhin bei fast 30 % aller Menschen wieder, wobei natürlich wiederum nicht alle Menschen, bei denen diese Genvariante vorliegt,

¹⁹ Für diese Technik, mit der RNA-Erbgut über den Prozess der sog. RNA-Interferenz gezielt die Aktivität von Genen unterdrückt werden kann, erhielten Andrew Z. Fire von der Stanford University und Craig C. Mello von der University of Massachusetts Medical School in Worcester im Jahr 2005 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin.

depressiv sein müssen, denn genetische Faktoren müssen – wie ich zuvor anhand der Studie von Caspi et al. (2003) gezeigt habe – mit Umweltbedingungen zusammenwirken (Holsboer, 2008, 2009).

Der «FKBP5» Polymorphismus Im *Munich Antidepressant Response Signature* (MARS) Projekt konnten erstmals die Zusammenhänge zwischen Stresshormonen und dem Ansprechen auf Therapie erforscht werden. In dieser Studie wurden alle Gene durchsucht, von denen man weiss, das die von ihnen aufgebauten Proteine etwas mit der Aktion von Stresshormonen, speziell dem Cortisol, zu tun haben können.²⁰ Dabei wurden diejenigen Genvariationen, die im Austausch einzelner Nukleinbasen in der DNA bestehen, ermittelt. Solche Mutationen werden auch Einzelnukleotid-Polymorphismen (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) oder im Labor-Jargon «Snips» genannt. Es gab bei einer Stichprobe von über 400 Patienten einen deutlichen Zusammenhang zwischen klinischem Ergebnis und der Genetik. Bei einem der ausgewählten Gene wurde eine Variation, ein «Snip» beobachtet, der voraussagen vermag, ob ein Patient auf eine antidepressive Therapie gut ansprechen würde (Binder et al., 2004). Das Gen trägt die Bezeichnung FKBP5 und enthält den Bauplan für ein Protein das dem Stresshormon Cortisol hilft, das Signal an den Zellkern weiterzuleiten. Es ist ein äusserst wichtiger Transporteur des Stresssignals im Zellinnern. Diejenigen 15 % der depressiven Patienten, die eine ganz bestimmte Variation in diesem FKBP5-Gen haben, reagieren auf jedes beliebige Antidepressivum viel besser und schneller als diejenigen, bei denen dies nicht der Fall ist. Auch im Trier Stresstest steigt bei vier von fünf Kontrollpersonen das Stresshormon Cortisol stark an, und zwar in Abhängigkeit von Variationen im FKBP5-Gen (Ising et al., 2008). Dies konnte in der Zwischenzeit durch Replikationsstudien bestätigt werden. Offenbar verändert die Mutation des FKBP5-Gens den Bauplan für das Eiweissmolekül in einer besonderen Art und Weise. Auch in unserer genetischen Teilstudie der Zürcher Stufenplanstudie wurden die Blutproben der Patienten auf den FKBP5 Polymorphismus hin sequenziert.

Aufgrund der Analyse derjenigen Gene, die für die Stresshormonregulation wichtig sind, können Voraussagen über das Therapieergebnis gemacht werden. Dies hilft der Diagnosestellung, denn eine Diagnose sollte primär dazu dienen, die Therapie festzulegen und die Prognose abschätzen zu helfen (Holsboer, 2009). Genetische und neurobiologische Daten sollten somit bald in die Diagnoseschemata integriert werden können, um diesen beiden Zielen der genauen Therapieauswahl und Prognose näher zu kommen. Die oben beschriebene Beobachtung, durch einen Gentest vorhersagen zu können, ob ein Patient auf ein beliebiges Antidepressivum gut ansprechen wird oder nicht, hat unweigerlich Konsequenzen, die in klinischen Pharmastudien genützt oder gar missbraucht werden könnten. Man könnte in solche Studien hauptsächlich solche Patienten mit der «günstigen» Genvariante in die Experimentalgruppe einschliessen, während die Kontrollgruppe keine solchen Patienten beinhalten würde.

Der «ABCB1» Polymorphismus Möglicherweise ist bei Depressiven, die nicht auf bestimmte Antidepressiva ansprechen, die Blut-Hirn-Schranke für das Medikament ein unüberwindbares Hindernis.²¹ Sobald eine chemische Substanz aus dem Innern eines Blutgefässes in die Gefässwand eindringen will, um weiter im Hirngewebe vorzustossen, wird sie von Eiweissmolekülen erfasst, die den Eindringling wieder in die Blutbahn pumpen. In diesem Pumpmechanismus befinden sich unterschiedliche Pumpen, die auf ganz besondere chemische Substanzen spezialisiert sind. Eine solche Pumpe mit wichtigem Transportmechanismus, dessen Bauplan vom Gen ABCB1 vorgegeben ist, kann dazu benutzt werden, im Tiermodell bei Mäusen den Übertritt von Medikamenten im Gehirn zu verhindern. Der Tiermodellvergleich von Mäusen mit dieser ABCB1-Pumpe und solchen, bei denen das ABCB1-Gen ausgeschaltet wurde, lässt sich gut auf die Befunde bei Menschen übertragen, denn es sprechen vor allem diejenigen

²⁰ In einem sog. hypothesenfreien Ansatz wird ein Screening des gesamten Genoms vorgenommen.

²¹ Durch die Blut-Hirn-Schranke, einer Barriere zwischen Blutgefässen und Hirngewebe, wird verhindert, dass Fremdstoffe ins Gehirn eindringen.

Patienten besser auf die Therapie an, bei denen das ABCB1-Gen eine Variante aufweist, die seine Pumpenfunktion schwächt und das Antidepressivum dadurch leichter in das Gehirn eindringen kann (Uhr et al., 2008). Für Florian Holsboer sind dies erste Schritte in Richtung «Therapie nach Mass», denn die genetische Konstellation im ABCB1-Gen erlaubt uns vorauszusagen, welche Medikamentengruppe für den betreffenden Patienten die geeignetste ist (Holsboer, 2009). Mit Hilfe eines Gentests sind wir erstmals in der Lage, die Eignung eines bestimmten Medikamentes für den individuellen Patienten festzustellen. Es wird nicht mehr lange dauern, bis dieser Gentest zur psychiatrischen Routinediagnostik – wie es am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München bereits der Fall ist – regelmässig eingesetzt wird.

2.3.3 Depression als Stressfolgeerkrankung: Die HPA-Achse

Bei der Reaktion auf eine Notsituation, beispielsweise auf einen Angst auslösenden Reiz, wird der Körper vom autonomen Nervensystem dazu mobilisiert, entweder zu kämpfen oder zu fliehen. Die physiologische Reaktion auf Stress äussert sich infolge der Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin aus der Nebenniere in erhöhtem Pulsschlag und Blutdruck. Das Hormon Cortisol, das ebenfalls von der Nebenniere abgesondert wird, ist ein integraler Bestandteil der Stressreaktion. Adrenalin und Noradrenalin gehören zur Klasse der Signale sendenden Moleküle, die als Katecholamine bekannt sind; beide sind sowohl Hormone als auch Neurotransmitter. Adrenalin hilft bei der Krisenbewältigung dadurch, dass es die Durchblutung der Muskeln vermehrt. Eine andere, aber langsamere Reaktion auf den Angststimulus ist die Ausschüttung von Steroidhormonen, die als Glucocorticoide bekannt sind und zu denen Hydrocortison und Cortisol gehören. Während Adrenalin innerhalb von Sekunden wirkt, dauert die Aktivierung der Glucocorticoide Minuten oder Stunden. Cortisol hat z. B. eine entzündungshemmende Eigenschaft. Die Ausschüttung von Cortisol in den Blutkreislauf geht zurück auf ACTH (Adrenocorticotropes [nebennierenrindenstimulierendes] Hormon), das von der Hirnhangdrüse (Hypophyse) freigesetzt wird und auf die Nebenniere wirkt. Der Prozess geht folgendermassen vonstatten: Geschieht etwas Stressauslösendes, veranlassen im Gehirn ablaufende Prozesse den Hypothalamus, CRH (Corticotropin-releasing Hormone) in das nahe gelegene Hirnhangdrüsen-Kreislauf-System auszuschütten. Innerhalb von ungefähr zwanzig Sekunden sorgt CRH dafür, dass die Hirnhangdrüse das Hormon ACTH sekretiert, das seinerseits die Nebennieren veranlassen kann, Adrenalin und Cortisol auszuschütten. Diese Kette von Interaktionen zwischen Hypothalamus, der Hirnhangdrüse und den Nebennieren wird oft auch als HPA-System, (*hypothalamic-pituitary-adrenals*, Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System) bezeichnet (McEwen, 2005) (s. Abbildung 2.9 Seite 34).

Normalerweise sind die Cortisolspiegel am Morgen hoch, vermutlich, um auf die Aktivierung des Tages vorzubereiten, und in der Nacht, wenn der Körper ruht, sind sie niedrig. Anormal hohe Cortisolkonzentrationen können jedoch eine Depression verursachen; diese Tatsache ist von grosser Bedeutung, denn sie beweist, dass die Depression, trotz aller psychologischer Implikationen, eine rein biologische Ursache haben kann. An den Neuronen gibt es Rezeptoren für Cortisol und hohe Konzentrationen von Cortisol können erhebliche Stimmungsänderungen bewirken und Depressionen auslösen. Beweis hierfür liefern Patienten mit Crushing-Syndrom, bei dem es zu sehr hohen Cortisolkonzentrationen kommt. Mehr als die Hälfte solcher Patienten entwickeln Depressionen.

Es ist erwiesen, dass etwa die Hälfte der Patienten mit einer schweren Depression erhöhte Cortisolspiegel (z. B. gemessen in der Rückenmarksflüssigkeit) aufweist (sog. Hypercortisolismus). Diese andauernde Überaktivität des HPA-Systems bei depressiven Patienten ist vor allem durch die vermehrte zentralnervale Bildung und Freisetzung der Hypothalamus-Hormone CRH und AVP²² erklärbar (Keck,

²² Arginin-Vasopressin (AVP) auch Antidiuretische Hormon bzw. Adiuretin ist ein Peptidhormon. Sein Name bezieht sich auf seine stark gefässverengende Wirkung.

2008a). Untersuchungen haben auch ergeben, dass bei rangniedrigeren Tieren, die offensichtlich die Teilnahme am Konkurrenzkampf aufgegeben haben, vor allem das Glucokorticoidsystem aktiv ist. Das Ungleichgewicht des HPA-Systems kann sowohl im Rahmen einer genetischen Vulnerabilität (van Rossum et al., 2006) als auch durch frühkindliche Traumata (Heim, Plotsky & Nemeroff, 2004) festgelegt werden und so zu einer Depression prädisponieren.

Anfänglich hatte man geglaubt, dass erhöhtes Cortisol zur Diagnose der Depression dienen könnte. Mit Hilfe des Dexamethason-Suppressionstests (DST), bei dem eine cortisolähnliche synthetische Substanz namens Dexamethason verwendet wird, stellt man fest, ob die Steuerung der Cortisolspiegel normal funktioniert (Ising et al., 2005). Wird einer Person Dexamethason injiziert, reagiert ihr Gehirn so, als wäre der Cortisolspiegel erhöht worden und reduziert die Sekretion von Cortisol. Folglich misst man bei gesunden Menschen am Tag nach einer Dexamethason-Injektion einen niedrigeren Cortisolspiegel. Aber etwa 50 % der depressiven Patienten weisen diesen Rückgang nicht auf. Die Hoffnung allerdings, dass dieser Zusammenhang einen biochemischen Test für die Depression ermöglichen könnte, wurde dadurch zunichtegemacht, dass auch in einer Reihe anderer Fälle keine Abnahme des Cortisolspiegels stattfindet, etwa wenn kurz vor dem Test Gewichtsverlust auftritt oder weil die Betroffenen körperlich krank oder einfach nur gestresst sind, weil sie sich in einem Krankenhaus befinden. Zudem scheint es, dass interindividuelle, vermutlich genetisch bedingte Unterschiede in der Empfindlichkeit der HPA-Achse deren Aktivierbarkeit sowohl bei Gesunden als auch bei Depressiven entscheidend beeinflussen (Berger, 2008). Das heisst, ob ein depressiver Patient einen Hypercortisolismus aufweist, hängt nicht nur von dem Ausmass seiner Erkrankung und dem damit verbundenen innerpsychischen Stress, sondern auch von der konstitutionell bedingten Stabilität bzw. Irritabilität seiner HPA-Achse ab. Neuere Studien deuten darauf hin, dass die Ursache der erhöhten Aktivität der HPA-Achse auf einer Störung im Bereich der Feedback-Mechanismen des Systems beruhen könnte. Im Rahmen einer Stressantwort des Organismus ist es notwendig, dass die Fülle der in Gang gesetzten Reaktionen rasch und vollständig wieder beendet wird. Im Rahmen der hierfür vorhandenen Feedback-Mechanismen hemmen Steroide die Aktivität der HPA-Achse, indem sie im ZNS auf verschiedene Ebenen an Rezeptoren binden und so das System «herunterregulieren». Es gibt zwei Typen von Steroidrezeptoren, die Mineralocorticorezeptoren (MR) und die Glucocorticorezeptoren (GR). Die GR sind unter basalen Bedingungen nur zu etwa 50 % gesättigt und daher für die Beendigung einer stressinduzierten Aktivierung der HPA-Achse von Bedeutung. Im Falle einer Überexposition der GR mit Steroiden kommt es zu einer Verminderung der Rezeptordichte und damit zu einer Schwächung der Feedback-Mechanismen (Berger, 2008).

Abbildung 2.8 Seite 32 veranschaulicht den Unterschied zwischen normaler Stressreaktion, welche eine adäquate und stabilisierende Anpassung des Organismus an die sich stetig ändernden Umweltbedingungen und Anforderungen ermöglicht und chronischen Stressreaktion bei Depression.

In neueren tierexperimentellen Studien mit verschiedenen Antidepressiva konnte gezeigt werden, dass nach mehrwöchiger Gabe ein signifikanter Anstieg der MR im Hippocampus und der GR im Hypothalamus der Versuchstiere eintritt. Diese und andere Untersuchungen deuten darauf hin, dass der Wirkmechanismus von Antidepressiva darauf beruhen könnte, dass diese Substanzen ein gestörtes Feedback der HPA-Achse durch Heraufregulation von Cortisolrezeptoren im Hippocampus wieder normalisieren und so die adäquate Funktionsfähigkeit des Systems wiederherstellen (Appelhof et al., 2006; Holsboer, 2000). Da dieser Effekt jedoch erst mit einer grossen Verzögerung eintritt, wurde vorgeschlagen, im Sinne kausaler pharmakologischer Therapiestrategien das fehlregulierte CRH bzw. AVP-System direkt pharmakologisch zu bekämpfen. Dies führte zur vielversprechenden Entwicklung von Blockern des CRH-Rezeptors bzw. des AVP-Rezeptors, welche jedoch noch nicht im klinischen Einsatz sind (Keck, 2001; Overstreet, Knapp & Breese, 2005; Berton & Nestler, 2006).

Die erhöhte Cortisolkonzentration bei Depressiven wird in Zusammenhang mit erhöhtem Stress vermutet, aber auch mit einer Vermehrung der Anzahl von Neuronen im Hypothalamus, die CRH aus-

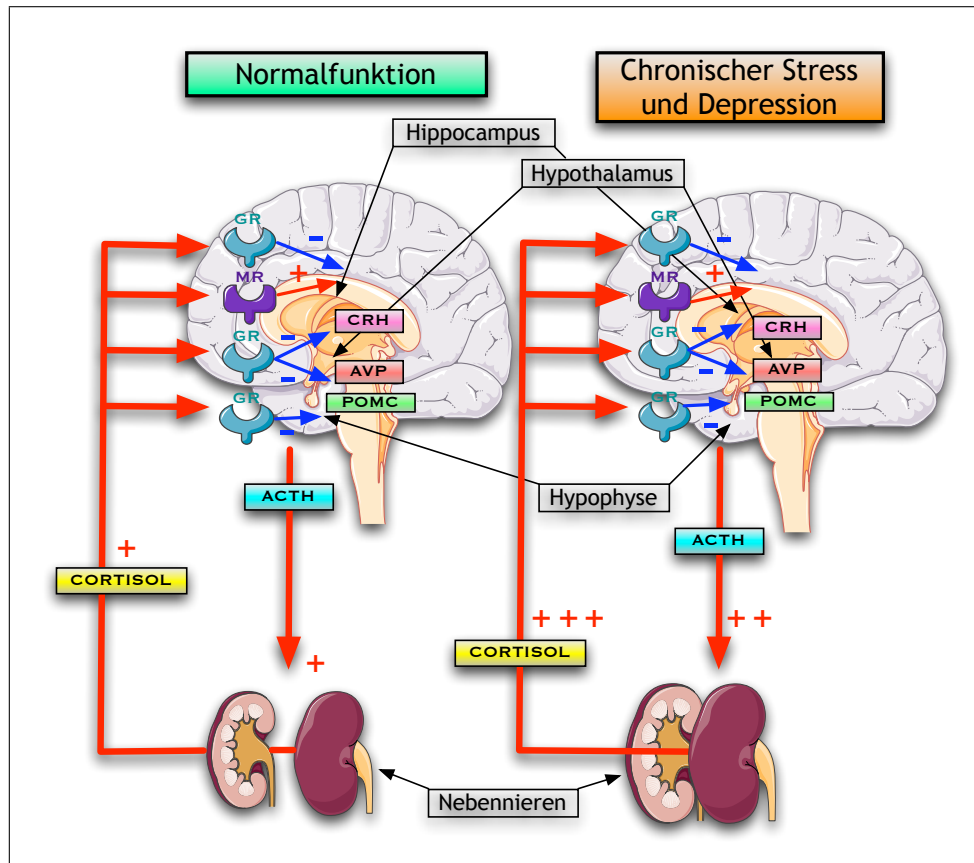


Abbildung 2.8: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA)-Achse. Im Normalfall (s. Skizze links) wird über eine negative Rückkoppelung, die über Mineralo- und Glucocorticoidrezeptoren (MR und GR) im Gehirn sowie in der Hypophyse vermittelt wird, die physiologische Stressreaktion zügig beendet. Bei chronischem Stress hingegen (s. Skizze rechts) und auf dem Boden einer entsprechenden individuellen Prädisposition, die sehr wahrscheinlich zu einer Minderfunktion der Mineralo- und Glucocorticoidrezeptoren führt, wird diese Regulation ausser Kraft gesetzt. Hierdurch kommt es zu erhöhten CRH (Corticotropin-Freisetzungshormon) und AVP (Vasopressin) Konzentrationen im Gehirn, welche die Entwicklung einer Depression begünstigen. Diese Prädisposition kann sowohl genetisch festgelegt sein als auch beispielsweise durch frühkindlichen Stress – wie Missbrauch oder Vernachlässigung – entstehen. Chronischer Stress wird nicht selten von einem zunehmenden Gefühl des Kontrollverlustes über die Situation begleitet – im limbischen System kommt es hierbei zu einer Überaktivität der für die Emotionsregulation wichtigen Amygdala und in der Folge auf der hormonellen Ebene hierdurch zusätzlich zu einer pathologischen, dauerhaften Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA)-Systems (Mod. nach: Keck, 2008)

scheiden und die Hirnanhangdrüse veranlassen ACTH auszuschütten, was die Nebennieren wiederum zur Absonderung von Cortisol stimuliert (de Kloet, Joëls & Holsboer, 2005). Dieser «Releasing-Faktor» wird durch Stress erhöht; hemmt man hingegen seine Wirkung, wird die mit Stress verbundene Furcht oder Angst reduziert. Es gibt gewisse Anhaltspunkte dafür, dass hohe Cortisolkonzentrationen Neuronen im Hippocampus schädigen können, und davon könnten gewisse Aspekte des Erinnerungsvermögens betroffen sein. Glucocorticoide, wie Cortisol, können Stimmungslagen beeinflussen, indem sie auf die Serotoninsynthese oder die Serotoninrezeptoren einwirken. Bei hohem Cortisolspiegel wird die Funktion von Serotonin vermindert.

2.3.4 Auswirkungen auf das Immunsystem

Neben dem oben erwähnten Stresshormon Cortisol können noch weitere Hormone wie z. B. das DHEAS (Dehydroepiandrosteronsulfat), dessen Konzentration sich bei Stress vermindert und bei depressiven Menschen häufig niedriger ist, eine Rolle bei der Depressionsentstehung spielen. Ebenfalls haben Steroidhormone Östrogene und Androgene wie das Testosteron ebenfalls eine wichtige Bedeutung bei der Depressionsentstehung. Stress hat offensichtlich auch auf das Immunsystem vielfältige Auswirkungen. So wird die Major Depression von Anzeichen einer Schwächung der normalen Aktivität des Immunsystems begleitet. Es ist auch möglich, dass eine verminderte Immunfunktion mit der vermehrten Aktivität der HPA-Achse zusammenhängt, was zu erhöhter Konzentration des Hormons Cortisol führt. Die Überproduktion von Zytokinen²³, die an der Kontrolle der Immunreaktion beteiligt sind, können zur Fortdauer der depressiven Störung beitragen oder diese sogar noch verschlimmern. Zytokine können auch den Serotoninspiegel senken. Alpha-Interferon beispielsweise ist ein entzündungsförderndes Zytokin, das häufig zur Behandlung einer Reihe von Krankheiten eingesetzt wird, und unglücklicherweise oft Depressionen induziert. Die Behandlung dieser Patienten mit Antidepressiva lindert die depressiven Symptome dadurch, dass sie sich auf die Immunaktivierung auswirken. Obwohl die wichtigsten Wirkungen von Zytokinen offensichtlich manche der Symptome erklären können, die bei der Depression auftreten, bleibt noch zu eruieren, ob sie bei depressiven Leiden eine kausale Rolle spielen oder immunologische Nebenwirkungen dieser Krankheiten darstellen.

An dieser Stelle möchte ich die Zusammenhänge der Depression mit der Immunantwort etwas genauer beschreiben, weil sich daraus sowohl die oben beschriebenen Befunde der HPA-Achse als auch die gehäuft auftretenden kardiovaskulären Erkrankungen bei Depressiven – auf die ich weiter unten eingehen werde – erklären lassen.

Um sich gegen Erreger zu wehren, produzieren Zellen neben Makrophagen (Fresszellen) die oben erwähnten Immunbotenstoffe, die sog. Zytokine. Diese aktivieren einerseits B-Zellen, die Antikörper gegen Eindringlinge herstellen, und andererseits T-Zellen, die insbesondere die mit Antikörper «markierten» Erreger bekämpfen. Auf den Zusammenhang zwischen Fieber und Depression werde ich weiter unten eingehen. Zytokine gelangen also mit dem Blutkreislauf in das zentrale Nervensystem und informieren das Gehirn durch das Auslösen eines Alarmzustandes, dass im Körper eventuell eine kritische Situation entstehen könnte. Daher sind Zytokine ein wichtiges Bindeglied zwischen Gehirn und Peripherie (N. Müller, 1997). Je nach Schwere der Infektion und Menge der Zytokine kommt es anschliessend zu Fieber. Denn Zytokine aktivieren im Gehirn Nervenzellen des Hypothalamus, worauf diese wiederum im Körper die Entwicklung von Fieber veranlassen. Fieber hemmt bekanntlich die Vermehrung von Erregern und lässt z. B. Tumorzellen absterben. Es ist wichtig anzumerken, dass es verschiedene Gruppen

²³ Zytokine sind multifunktionale Botenstoffe, die am Ort der Infektion eine lokale Entzündungsreaktion auslösen und so weitere Zellen an den Ort locken. Es gibt zahlreiche Gruppen von Zytokinen mit jeweils unterschiedlichen Aufgaben, wichtige Vertreter sind vor allem die Interleukine (IL) und der Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha).

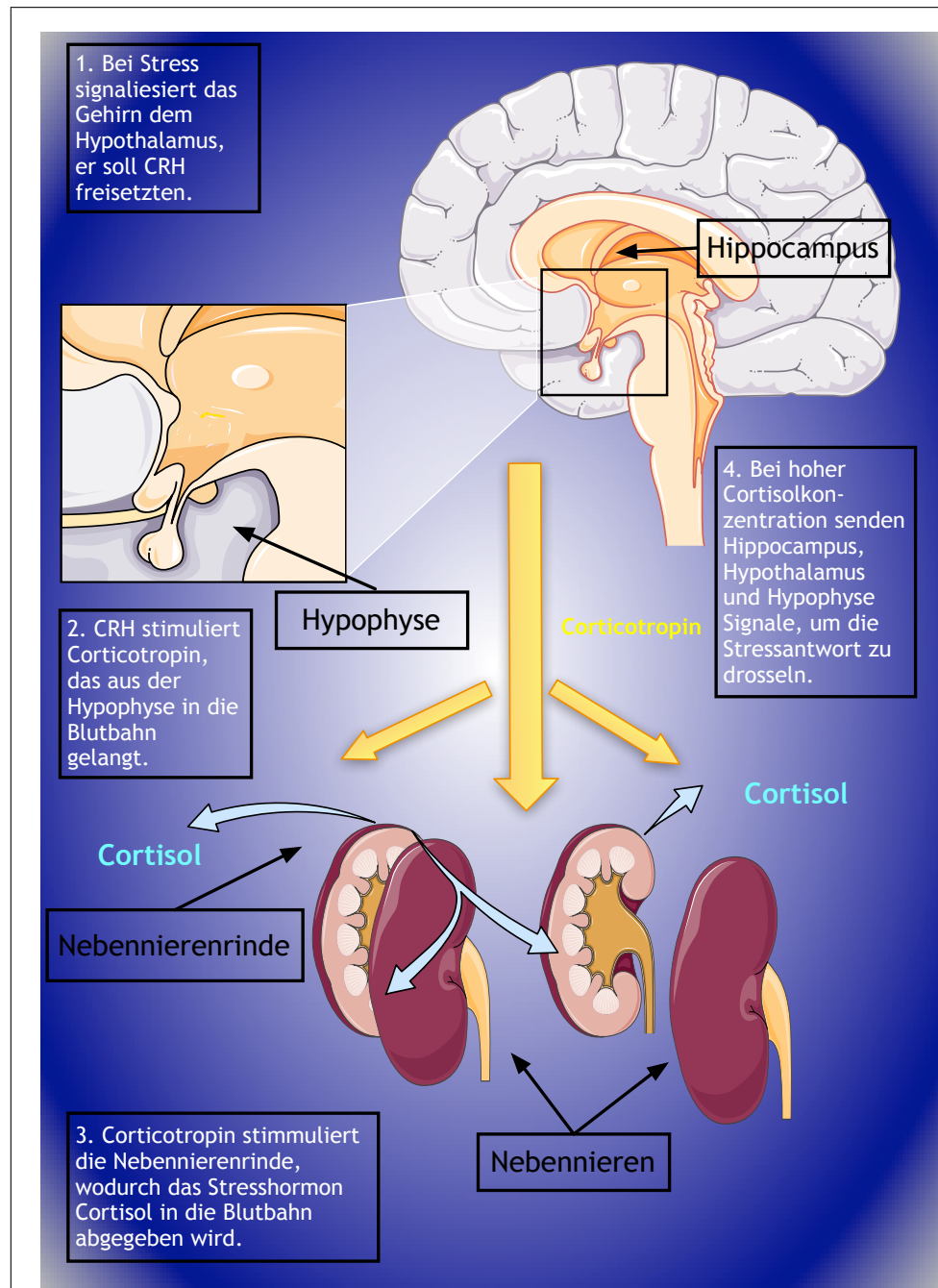


Abbildung 2.9: Die Stresshormon-Reaktion. Durch eine akute Stressbelastung wird eine Kaskade hormoneller Aktivierungen ausgelöst, die dem Organismus die Anpassung an die neue Situation ermöglichen. Bei lang anhaltender Stressbelastung können Krankheiten entstehen. CRH ist die englische Abkürzung für Corticotropin freisetzendes Hormon (Mod nach: Holsboer, 2009)

von Zytokinen gibt. Die sog. pro-inflammatorischen Zytokine sind in der Lage, eine Entzündungsreaktion zu verstärken. Die sog. anti-inflammatorischen Zytokine dagegen sorgen dafür, dass die Entzündung wieder eingedämmt wird, indem sie z. B. die Funktion von Fresszellen hemmen. Die Ausschüttung der pro- und anti-inflammatorischen Zytokine ist im Allgemeinen sehr fein geregelt und gewährleistet so, dass es nicht zu überschiessenden Entzündungsreaktionen kommt. Der Tumor-Nekrose-Faktor-alpha ist ebenfalls ein entzündungsförderndes Zytokin. Im Rahmen seiner pro-inflammatorischen Wirkung ist TNF-alpha in erheblichem Masse bei den Veränderungen der Gefäßwand im Rahmen einer Atherosklerose beteiligt. Im Gehirn nimmt es an der Regulation von Hunger und Sättigung teil, es fördert die Produktion des Freisetzungshormones CRH und aktiviert damit die Stressachse sowie die Cortisol-Ausschüttung in die Blutbahn (Rensing, Koch, Rippe & Rippe, 2006).

Lange Zeit galt das Gehirn als ein gegenüber dem Immunsystem völlig abgeschirmtes Organ. Die Blut-Hirn-Schranke schützt zwar das Gehirn wirkungsvoll, dennoch können auch grössere Proteine oder Zellen (z. B. manche Medikamente), die sonst zurückgehalten werden, passieren (vgl. ABCB1 Polymorphismus). Dies ist vor allem dann der Fall, wenn im Rahmen einer Entzündung und Fieber dessen Poren sich verstärkt öffnen. Mittlerweile hat sich gezeigt, dass auch das Gehirn regelmässig von Immunzellen patrouilliert wird und dass vor allem die oben beschriebenen Zytokine im Gehirngewebe zu finden sind. Seit längerer Zeit ist die enge Verbindung zwischen Gehirn, endokrinem System und Immunsystem bekannt (Bondy, 2008). Die Zytokine greifen sozusagen an den Schaltstellen der verschiedenen Regulationsmechanismen modulierend in die Netzwerke der Nervenfasern ein. So steuern sie die Freisetzung mancher Neurotransmitter wie z. B. Serotonin oder regulieren die Stressachse. Hier greifen sie auch in die Produktion des Freisetzungshormons CRH ein. Hohe Konzentrationen der pro-inflammatorischen Zytokine erhöhen die Konzentration von CRH und infolgedessen auch die von Cortisol. Hier ist es aber wichtig zu bemerken, dass dieses Zusammenspiel auch in entgegengesetzter Richtung erfolgen kann: Erhöhtes CRH kann seinerseits wiederum die Produktion der Zytokine steigern, womit ein konstant erhöhtes Niveau der Stresshormone erreicht wird (Rensing et al., 2006).

Bei Kurzzeitstress wird Noradrenalin ausgeschüttet, welches das Immunsystem aktiviert, weil Rezeptoren der Immunzellen direkt auf das freigesetzte Noradrenalin reagieren. Darauf werden Zytokine produziert, die über die Wirkung auf die Stressachse kurzfristig die Produktion von Cortisol erhöhen. Im Gegensatz dazu wird bei Langzeitstress mit langer Cortisol-Überproduktion die Funktion des Immunsystems eingeschränkt. So schwächen Depressionen, Versagensängste oder auch Einsamkeit das Immunsystem. Das scheint auch einer der Gründe dafür zu sein, warum unter länger andauernden Stressbedingungen gehäuft Infektionskrankheiten zu beobachten sind (Padgett & Glaser, 2003). Bei Infektionen tritt häufig ein sog. «Sickness-behaviour» (Schwäche, Antriebslosigkeit, Konzentrationsstörungen, Interessenverlust, Schlaf- und Appetitstörungen) auf, das von seinen Symptomen her einer Depression nicht unähnlich ist. Die Tatsache, dass man bei Behandlungen mit Zytokinen wie z. B. Alpha-Interferon (s. o.), oft auch die depressive Symptomatik mit Antidepressiva behandeln muss (N. Müller & Schwartz, 2007), spricht sehr dafür, dass Zytokine auch ursächlich an der Depression beteiligt sind (Dantzer, O'Connor, Freund, Johnson & Kelley, 2008). Entzündungsfördernde Zytokine haben eine ausgesprochen hohe Affinität zur Stressachse: Sie stimulieren die vermehrte Bildung des Freisetzungshormons CRH und drosseln gemeinsam mit dem vermehrt freigesetzten CRH sodann die Produktion von Serotonin (Maes, 1994). Damit wird ein deutlicher Mangel an Serotonin ausgelöst, welches bekanntlich auch bei Depressionen reduziert ist. Die Hypothese einer depressionsfördernden Wirkung der Zytokine wird durch zahlreiche Befunde mit depressiven Patienten bestätigt, denn häufig werden im Blut dieser Patienten erhöhte Zytokin-Werte gefunden (N. Müller & Schwartz, 2007; Maes et al., 1997).

Eine interessante Beobachtung, die diesen Zusammenhang erklären könnte, ist, dass Depressive über mehrere Jahre kein Fieber mehr hatten bzw. nicht richtig krank werden konnten. Julius Wagner von

Jauregg erhielt 1927 für seine Entdeckung, dass sich Depressionen durch die aktive Herbeiführung von Fieber bessern liessen, den Nobelpreis. Das Stresshormon Cortisol vermag – wie wir gesehen haben – die Immunantwort zu drosseln und wirkt als Immunbremse. Immunsystem und Stresssystem halten sich sozusagen in Schach. Erreicht die Cortisolproduktion jeweils morgens ihren Gipfel (Wachmacher), so verhält es sich beim Immunsystem genau gegenläufig: Die Ruheproduktion von Zytokinen nimmt zur zweiten Tageshälfte hin zu und erreicht gegen Mitternacht einen Höhepunkt. Die Wirkung der Zytokine auf Nervenzellen des Gehirns erzeugt Müdigkeit und kann den Tiefschlaf anstossen. Eine Überaktivierung der Stressachse bei chronischem Stress und eine Erhöhung des körpereigenen Cortisols bzw. Freisetzungshormons CRH, können dazu führen, dass Teile der Immunantwort (z. B. bei einer Infektion) ausbleiben. Vor allem wird die Aktivierung von Genen für die Bildung von Immunbotenstoffen und das sich daraus unter anderem ergebende Fieber gedrosselt. Bei Frauen, die von einer akuten Trennungs- bzw. Scheidungssituation betroffen waren, lag eine Verminderung und Funktionshemmung wichtiger Abwehrzellen vor (Kiecolt-Glaser, McGuire, Robles & Glaser, 2002). Auch die Wundheilung nach kleinen Verletzungen war, bei unter Belastung stehenden Frauen, verzögert (Kiecolt-Glaser, Malarkey, Mercado & Glaser, 1995). Ebenfalls kann Einsamkeit zur Erhöhung des Stresshormons Cortisol und zu einer verminderten Funktion von Abwehrzellen führen (Irwin et al., 1990). Hilfe und Unterstützung können diesen Effekt rückgängig machen. Besonders bei Depressiven konnte eine Funktionseinschränkung von Abwehrzellen (T-Zellen und NK-Zellen, *natural killer cells*) beobachtet werden (Irwin & Gillin, 1987). Durch chronischen Stress und Depression können Gene des Immunsystems abgeschaltet werden, insbesondere der Immunbotenstoff Interleukin-1, der im Gehirn wirkt und dort eine entscheidende Rolle bei der Auslösung von Fieber spielt (Weizman et al., 1994). Dies erklärt, warum Depressive aus ihrer Vorgeschichte weniger Fieber berichten. Durch Fieber kommt die in der Depression unterdrückte Produktion von Interleukin-1 wieder in Gang und die Symptome verbessern sich (Maes et al., 1993; Maes, 1994).

Eine kürzlich online publizierte Studie (Pyter, Pineros, Galang, McGlintock & Prendergast, in press) konnte darüber hinaus im Tierexperiment beweisen, dass die Zellwucherung selbst bei Krebspatienten eine Depression verursachen kann. Im Gewebe der an Krebs erkrankten Ratten befanden sich erhöhte pro-inflammatorische Zytokin-Werte. Wie wir gesehen haben, geht ein Überschuss an Zytokinen bei Nagern wie beim Menschen mit Anzeichen einer Depression einher. Zugleich produzierten die kranken Ratten aber auch geringere Mengen an Corticosteron, welches – wie bereits erwähnt – normalerweise die Wirkung der Zytokine reguliert. Ein niedriger Corticosteronpegel verstärkt den Einfluss von Zytokinen und auf diese Weise vermutlich auch die depressiven Symptome.

Erste wissenschaftliche Daten lassen daher vermuten, dass es einen möglichen Zusammenhang zwischen Depression und akuten Entzündungsreaktionen gibt und dass die Wechselwirkung zwischen Depression und Herz-Kreislauf-Erkrankungen über solche Mechanismen erklärt werden kann. Dieselben Biomarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden aus diesem Grunde auch bei depressiven Patienten untersucht. Es gibt erste Hinweise darauf, dass bei vielen Depressiven die sogenannten Biomarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöht sind, obwohl zum Zeitpunkt der Blutentnahme keine akute Entzündung oder ein Infekt vorlagen (Bondy, 2008). Dazu gehören neben den pro-inflammatorischen Zytokinen auch verschiedene Adhäsionsmoleküle (Eiweisse, die es möglich machen, dass Immunzellen aneinanderhaften und so erheblich am Prozess der Atherosklerose beteiligt sind), vor allem aber das Akut-Phasen-Protein CRP. CRP gehört zu den Eiweissen im Blut, die im Rahmen von akuten Entzündungen rasch ansteigen und infolgedessen sehr zuverlässig einen entzündlichen Prozess anzeigen (Libby & Ridker, 2004).²⁴ Vor allem in der akuten Phase der Depression ist der CRP-Wert bei vielen Pati-

²⁴ In der Kardiologie gehört die Bestimmung des CRP-Wertes mittlerweile zu den allgemein angewandten Verfahren, um entzündliche atherosklerotische Prozesse und damit ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen anzuzeigen.

enten erhöht und erreicht Konzentrationen, die als erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen gelten (Miller, Stetler, Carney, Freedland & Banks, 2002; Hafner et al., 2008). Dies könnte ein wichtiger Hinweis darauf sein, dass bei einigen depressiven Patienten ein latenter, aber chronisch entzündlicher Prozess vorliegt, der die Empfindlichkeit für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöht (Bondy, 2008). Weitere Befunde deuten darauf hin, dass die CRP-Erhöhung auch nach erfolgreich behandelter Depression und Symptomremission weiterbesteht, was bedeutet, dass die Depressionstherapie unwirksam bleibt (Hafner et al., 2008).

Francisco Varela²⁵ zeigt in seinem Gespräch mit dem Dalai Lama «Das Ich des Körpers» (Varela, 2004) Parallelen zwischen dem Immun- und dem Nervensystem auf und spricht vom Immunsystem als «das zweite Gehirn»:

«Dieser Immuno-Körper besitzt dieselbe Ganzheit oder alles umfassende Einheit, die auch unser mentales Ich besitzt. [...] Wir sind es nur nicht gewohnt, uns den Körper als ein eigenes ‚Ich‘ vorzustellen, das einen ebenso komplizierten Zusammenhalt wie unser bewusstes Ich besitzt. Aber in Wahrheit arbeitet der Körper auf diese Weise, auch wenn die Sprache uns keinen Namen dafür bietet (Varela, 2004, S. 79)».

Nachdem diese Verbindung des Immunsystems zum Gehirn erläutert wurde, möchte ich schliesslich im nächsten Kapitel auf die Depression als kardialer Risikofaktor näher eingehen. Die Grundlagenforschung wird m. E. noch viel Zeit brauchen, bis sie das Bindeglied zwischen den Genen (z. B. das ABCB1), das Ansprechen auf Antidepressiva, die Stresshormon-Achse, den Herz-Kreislauf-Erkrankungen und das Immunsystem entdecken wird. Bis zur molekularen Entschlüsselung dieser komplexen Erkrankung der Depression – wenn dies eines Tages angesichts der unendlichen Kapazitäten unseres Gehirns überhaupt realisiert werden kann – wird noch viel Grundlagenforschung nötig sein.

2.3.5 Depression als kardialer Risikofaktor

Depressionen gehen oft mit zahlreichen körperlichen Symptomen wie Schwindel, Herzjagen, Beklemmungsgefühl in der Brust, Nervosität, innere Unruhe, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit etc. einher. Dies ist auch ein Grund, weshalb Patienten mit Depressionen zuerst Fachärzte unterschiedlicher Disziplinen aufsuchen und von diesen untersucht werden, bevor ihnen die Diagnose einer Depression gestellt wird. Depressive Menschen weisen tatsächlich häufiger körperliche Erkrankungen auf, und die Depression beeinflusst den Verlauf dieser Erkrankungen negativ (Moussavi et al., 2007). Es besteht aber eine ganz besondere Beziehung zwischen Depressionen und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, auf die ich an dieser Stelle näher eingehen möchte.

Das Interesse an der Wechselwirkung zwischen Psyche und Herzerkrankungen begann mit der Untersuchung eines dänischen Epidemiologen. Weeke (1979) stellte fest, dass die Wahrscheinlichkeit, an einer Herzerkrankung zu sterben, bei Patienten mit einer rein depressiven oder bipolaren Erkrankung erheblich höher war als beim Rest der Bevölkerung. Zu dieser Zeit argumentierte man allerdings, dass nur besonders schwere Fälle von Depression in die Untersuchung einbezogen wurden. Als man aber auch ambulante Patienten untersuchte, zeigte sich, dass auch in dieser Gruppe ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Depression und erhöhter Todesrate aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorlag. Die Framingham-Herz-Studie, welche verschiedene Risikofaktoren untersuchte, stellte gleichzeitig fest, dass Depressive ebenfalls mehr rauchen und einen ungesunden Lebenswandel führen (Glassman, 2007b),

²⁵ Francisco Varela (1946-2001) war ein chilenischer Biologe, Philosoph und Neurowissenschaftler, der zusammen mit Humberto Maturana vor allem für die Einführung des Konzepts der Autopoiese und die Begründung des radikalen Konstruktivismus bekannt wurde (Maturana, Varela & Ludewig, 1987).

so dass die oben genannten Zusammenhänge wiederum unberücksichtigt blieben.²⁶ Erst weitere Studien (z. B. Anda, Williamson & Jones, 1993), die diese Risikofaktoren kontrollierten, bestätigten die Hypothese: Je depressiver ein Individuum war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, eine koronare Herzerkrankung zu entwickeln oder einen Herzinfarkt zu erleiden. Schliesslich konnte Nancy Frasure-Smith, in einer methodisch nicht mehr angreifbaren wissenschaftlichen Untersuchung beweisen, dass Patienten, die zum Zeitpunkt eines Herzinfarktes oder kurz danach depressiv waren, eine deutlich höhere Sterblichkeitsrate aufwiesen als Herzinfarkt-Patienten ohne Depression (Frasure-Smith, Lesperance & Talajic, 1993).

Heute kann man mit Sicherheit davon ausgehen, dass bei keiner anderen körperlichen Erkrankung der Einfluss psychischer Faktoren wie Angst und Depression auf Entstehung, Verlauf und Mortalität so hoch ist wie bei der koronaren Herzerkrankung und beim Herzinfarkt (Frasure-Smith & Lesperance, 2006a; Glassman, 2007b).²⁷ Wir müssen davon ausgehen, dass Patienten mit koronaren Herzerkrankungen zu einem hohen Prozentsatz (30 % bis 50 %) depressive Symptome aufweisen und dass bei 15 bis 20 % von ihnen sogar eine schwere Depression vorliegt (Frasure-Smith & Lesperance, 2006b). Das bedeutet, dass bei diesen Herz-Patienten etwa dreimal häufiger eine Depression besteht als in der Allgemeinbevölkerung. Die Depression wirkt sich auch äusserst negativ auf den weiteren Verlauf der Herzerkrankung aus. Wenn innerhalb der ersten vier Monaten nach einem akuten koronaren Geschehen eine depressive Störung auftritt, so ist im ersten Jahr nach dem Herzinfarkt die Wahrscheinlichkeit deutlich erhöht, einen Re-Infarkt zu erleiden oder an den Folgen des Infarktes zu sterben. Bei schweren Depressionen kann die Todesrate nahezu 70 % betragen. Aber auch bei gering ausgeprägter depressiver Symptomatik besteht ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko von etwa 30 %. Je schwerer die depressive Symptomatik, desto grösser das Risiko (Frasure-Smith & Lesperance, 2008). Dieses erhöhte Risiko beschränkt sich nicht auf das erste Jahr, denn auch die Fünf-Jahres-Überlebensrate wird negativ beeinflusst und die Sterblichkeit ist dann immer noch doppelt so hoch wie bei Patienten ohne gleichzeitige Depression (M. M. Goldstein, 2006). Die Depression wirkt sich nicht nur bei herzkranken Personen fatal aus. Auch bei den Menschen, die in jungen Jahren an einer Depression erkrankten, zeigte ein hoher Prozentsatz viele Jahre später eine koronare Herzerkrankung. Schwere Depressionen erhöhen somit das langfristige Risiko einer koronaren Herzerkrankung, eines Herzinfarktes, eines Schlaganfalles oder eines Herztodes um nahezu das Dreifache. Sogar leicht depressive Verstimmungen in der Vorgeschichte haben häufiger kardiale Erkrankungen zur Folge; allerdings ist dieses Risiko in diesem Fall nur um das Eineinhalbfache erhöht (Rugulies, 2002). Aus diesen Befunden wird das Ausmass dieser Erkrankung erkennbar und verdeutlicht noch einmal die komplexen biologischen Zusammenhänge.

2.3.6 Erkenntnisse aus Bildgebungsstudien

Die bisher dargestellten biochemischen und hormonellen Veränderungen führen zu einer Aktivierung oder Hemmung von Hirnarealen, die das depressive Verhalten steuern. Da das Hirn als Netzwerk arbeitet, ruft eine isolierte Funktionsabwandlung einer Nervenzellgruppe in der Regel kompensatorische Reaktionen an andern Hirnarealen hervor. Helen Mayberg, eine führende neurobiologische Depressionsforscherin aus Kanada, fasst es so zusammen:

²⁶ Mit der Framingham-Studie begann 1948 die systematische Untersuchung der Bevölkerung einer Stadt (Framingham) auf Ursachen und Risiken der koronaren Herzkrankheit. Homepage: <http://www.framingham.com/heart>.

²⁷ Vortrag von Prof. Alexander H. Glassmann vom New York State Psychiatric Institute der Columbia University am DGPPN-Kongress 2007 in Berlin (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) anlässlich der Anna-Monika-Preisverleihung für seine Forschungsarbeiten zu diesem Thema (Glassman & Bigger, 2007a).

«Depression ist nicht einfach das Resultat einer Störung des einen oder anderen Elementes [des zentralen Nervensystems], sondern hat auch mit dem übrigen System zu tun, das nicht in der Lage ist, ausgleichend zu wirken und die emotionale Kontrolle in Zeiten erhöhten psychischen oder physischen Stresses aufrecht zu erhalten (Mayberg, 2003).»²⁸

Im depressiven Zustand ist das limbische System, das bei der Stressverarbeitung besonders eng mit der hormonellen Achse verzahnt ist, überaktiv. Vor allem die Mandelkerne (Amygdalae), die bei der furchtbedingten Fluchtreaktion eine zentrale Rolle spielen, und der Hippocampus²⁹, der für bestimmte Gedächtnisleistungen wichtig ist, sowie der vordere Teil des sog. Cingulum (*Anteriore Cingulum*) sind überaktiviert (Drevets, 2001; Milak et al., 2005). Oft wird die Amygdala mit einer Alarmanlage verglichen, weil dort alles, was wir mit unseren Sinnesorganen wahrnehmen, rasch bewertet, die daraus ausgehende Gefahr abgeschätzt und eine Abwehrreaktion eingeleitet wird, noch bevor wir uns gedanklich der Gefahr bewusst sind. Es ist daher nachvollziehbar, dass bei Depressiven, denen alles bedrohlich und negativ eingefärbt erscheint, eine Veränderung der Aktivität in den Amygdalakernen vermutet wird. Es besteht ein enger anatomischer und funktioneller Zusammenhang zwischen unserer Hirnrinde, vor allem deren Stirnseite (präfrontaler Kortex), dem Hippocampus, den benachbarten Mandelkernen, dem Hypothalamus und der Hypophyse. Der Hypothalamus ist wie eine Relaisstation, die alle Aktionen unseres Gehirns in Aufträge für alle anderen peripheren Körperfunktionen übersetzt. Der Hypothalamus ist auch für unseren Schlaf-Wach-Rhythmus verantwortlich. Die betreffenden Signale leitet der Hypothalamus in Form kleiner Eiweissmoleküle (Peptide) weiter, welche zunächst von der Hypophyse³⁰ empfangen werden. Die Hypophyse wiederum produziert Hormone, welche über den Blutkreislaufsystem unsere Schilddrüse, die Geschlechtsdrüsen, das Wachstum aber auch Durst und Hunger steuern. Der Hippocampus nimmt hierbei eine wichtige Verbindungsfunktion ein.

Mit Hilfe bildgebender Verfahren wurde bei depressiven Patienten eine Verkleinerung des Hippocampusvolumens entdeckt. Auch bei rangniedrigen Pavianen, bei denen eine streng hierarchische Ordnung herrscht, konnte eine Verkleinerung des Hippocampus festgestellt werden (Sapolsky, 2003). In nachfolgenden Untersuchungen an Ratten konnte nachgewiesen werden, dass durch Stress der Hippocampus kleiner wird. Ebenfalls konnte eine Verkleinerung des Hippocampus bei kleinen Spitzhörnchen (Tupaia) festgestellt werden, die einem experimentellen Dauerstress ausgesetzt wurden. Durch dieses chronische psychosoziale Stress wird im Hippocampus dieser Spitzhörnchen die feine Verästelung einer speziellen Nervenzellsorte vermindert (Fuchs, Czéh, Kole, Michaelis & Lucassen, 2004). Es könnte sein, dass dies die Ursache für die von vielen Forschern berichtete Hippocampusverkleinerung bei Menschen mit Depressionen ist. Bemerkenswert ist aber, dass wenn den Tieren kurze Zeit nachdem sie psychischem Stress ausgesetzt waren, ein Antidepressivum gegeben wird, die Schrumpfung des Hippocampus trotz psychosozialem Stress nicht weiter voranschreitet. Die Ursache dafür ist noch nicht ganz entschlüsselt, jedoch weiss man, dass an einigen Stellen im Hippocampus aus Stammzellen neue Nervenzellen entstehen können. Für die Genese neuer Nervenzellen – auch Neurogenese genannt – ist besonders das Eiweissmolekül «Brain derived neurotrophic factor» (BDNF)³¹ wichtig (Sterlemann et al., in press). Durch

²⁸ Zit. nach Hell, 2007, S. 127

²⁹ Der Name leitet sich von einem Meeresungeheuer aus der griechischen Mythologie ab. Dieses Fabelwesen ist halb Pferd (*hippos*) und halb Wurm (*kampos*) und wurde wegen seiner Ähnlichkeit zur äusseren Form dieser Hirnstruktur zu deren Namensgeber.

³⁰ Die Hypophyse hat durch ihre Lage ausserhalb des Gehirns direkten Zugang zum Blutkreislaufsystem der Peripherie.

³¹ Zur Familie der neurotrophen Faktoren, sind besonders sog. Neurotrophine wie NGF (*Nerve growth factor*), BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*) und NT3 (*Neurotrophin 3*) gut untersucht worden. Sie alle binden an Tyrosinkinase-Rezeptoren (trkA, B, C) und lösen so ihrerseits wieder spezifische Signalkaskaden aus, die

andauernden Stress wird BDNF unterdrückt³² und möglicherweise wird dadurch auch die Bildung neuer Nervenzellen verhindert. Durch Antidepressiva wird die Expression von BDNF aber wieder erhöht (Nibuya, Morinobu & Duman, 1995; Shirayama, Chen, Nakagawa, Russell & Duman, 2002). Auch post-mortem-Befunde bei Patienten, die antidepressiv behandelt wurden, deuten darauf hin (Chen, Dowlatshahi, MacQueen, Wang & Young, 2001). Antidepressiva könnten somit zunächst die Serotonin- und Noradrenalinrezeptoren an der Zellmembran stimulieren, wodurch in der Zelle viele Prozesse angestoßen werden, die auch zur Aktivierung der BDNF-Synthese in der Zelle führen (Holsboer, 2008). Verlässt BDNF die Zelle, kann es sich an der Neurosynthese von Nervenzellen beteiligen. Dies würde den während der Depression geschrumpften Hippocampus wieder vergrößern und die Eigenschaften der Nervenzelle, Signale weiterzuleiten, günstig beeinflussen. Demnach sind die positiven Effekte einer antidepressiven Behandlung auf die psychopathologische Symptomatik – wie bereits angedeutet – nicht allein mit der veränderten Konzentration von bestimmten Neurotransmitter im synaptischen Spalt erklärbar. Denn es kommt darüber hinaus zu einer Aktivierung der intrazellulären Signaltransduktion und intranukleären Genexpression (Demling, 2004). Das könnte erklären, wieso zwischen dem Beginn der antidepressiven Therapie und dem Ansprechen auf das Antidepressivum so viel Zeit verstreicht. Hieraus wird klar, dass dieser Prozess hochkomplizierte, zeitraubende Stufen durchlaufen muss.

Wie eingangs berichtet, ist das limbische System mit höheren Hirnregionen verbunden, die auf diese einen regulierenden Einfluss ausüben. Reagiert das limbische System auf eine bedrohlich wirkende Situation mit Übererregung bzw. Flucht, suchen höhere Zentren vor allem im Stirnhirn diese Reaktionsweise zu kontrollieren und womöglich zu kompensieren (Milak et al., 2005). Diese Beobachtung liegt dem neurobiologischen Depressionsmodell von Helen Mayberg zugrunde (Mayberg, 2003). Im ungünstigsten Fall äussert sich eine solche Gegenregulation höherer Zentren bei betroffenen Personen in Gedankenkreisen und psychomotorischer Unruhe. Bei gestörter Verbindung zwischen den tiefer gelegenen limbischen Strukturen (Gefühlszentren) und höher gelegenen kortikalen Zentren der Hirnrinde (Planungszentren) kann es zu einem Aktivitätsverlust dieser Regulationsmöglichkeit in den Hirnrindengebieten kommen (Pezawas et al., 2005; Hariri et al., 2005). Tatsächlich sind bei schweren Depressionen häufig bestimmte Rindengebiete im Stirn- und Scheitelhirn weniger durchblutet und in ihrem Stoffwechsel herabgesetzt. Diese Areale spielen beim Planen, Auslösen und Durchführen von Gedanken und Handlungen eine wichtige Rolle (vgl. «Exekutivfunktionen» in Kapitel 8 Seite 129). Ihre Aktivitätseinbusse geht bei schweren Depressionen mit einer Hemmung des Gedankenflusses, mit Apathie und psychomotorischer Verlangsamung einher (Mayberg et al., 1999, 2002; Mayberg, 2003). Pharmakotherapie dürfte demnach vor allem auf das limbische System wirken und sekundär mit einer Anpassung der Rindengebiete einhergehen («bottom-up»-Effekt). Umgekehrt dürften psychotherapeutische Verfahren primär eine Funktionsveränderung der Hirnrinde zur Folge haben und sich sekundär auf das limbische System auswirken («top-down»-Effekt).

Wir wissen heute, dass jede Seite der präfrontalen Grosshirnrinde offenbar jeweils verschiedene Gruppen von Gefühlen organisiert; dabei ist die rechte Seite der präfrontalen Grosshirnrinde für unangenehme Gefühle wie beispielsweise Angst und Ekel, die uns zum Rückzug bewegen, zuständig; die linke Seite für eher positive Gefühle wie Freude oder Glück (Saron & Davidson, 2004) (vgl. hierzu auch die Annäherungs- und Vermeidungsziele in der Konsistenztheorie von Klaus Grawe, welche in Kapitel 5 Seite 65 dargestellt ist). Richard Davidson von der University of Wisconsin beobachtete depressive

letztlich in neuroplastische Umbauprozesse einmünden. Neurotrophine besitzen eine stark anti-apoptotische Wirkung, schützen also vor programmiertem Zelltod.

³² Chronischer Stress vermindert die Expression von neurotrophen Faktoren wie BDNF und kann u. a. so zu neuronalen Atrophien führen (vgl. Übersicht von Angelucci, Mathé & Aloe, 2004). Auch in post-mortem-Gewebe von Suizidenten ist die Expression von BDNF und seines Rezeptors trkB verändert (Diwivedi et al., 2003).

Menschen, bei denen die linke Gehirnseite eine Schädigung erfahren hatte und die dadurch für depressive Stimmung besonders empfänglich waren. Eine verletzte linke Seite ist nämlich kein Gegengewicht mehr zur Aktivität der rechten Seite und führt mit höherer Wahrscheinlichkeit zu häufigeren negativen Gefühlszuständen. Vergleicht man diese Probandengruppe mit einer nicht-depressiven Kontrollgruppe, stellt man fest, dass bei der Gruppe der Depressiven die rechte Gehirnhälfte aktiver als die linke ist. Bei der gesunden Vergleichsgruppe ist dies gerade umgekehrt: die linke Gehirnhälfte ist aktiver als die rechte. Bei Menschen mit einer geringen Fähigkeit zu Annäherungsgefühlen wie Glück ist die Aktivität der linken vorderen Gehirnpartie – im Vergleich zur rechten – schwächer ausgeprägt (R. J. Davidson, 2000; R. J. Davidson, Pizzagalli, Nitschke & Putman, 2002). Die Tendenz zum Rückzug ist hier höher als die Tendenz zur Annäherung. Solche Unterschiede der Gehirnaktivität gehen nicht immer nur auf die augenblickliche Gefühlslage eines Menschen zurück. Davidson untersuchte weiter Personen mit einer depressiven Biographie, die aber zum Zeitpunkt des Experiments nicht depressiv waren. Die Aktivitätsunterschiede in den vorderen Gehirnpartien waren hier ähnlich denen bei akut depressiven Personen. Solche Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass die beobachtete Ungleichheit zwischen rechter und linker Gehirnhälfte nicht so sehr die Gefühlsreaktion selbst abbildet, sondern vielmehr die Disposition zu einer bestimmten Gefühlsreaktion (Drevets, 1998, 2001).

2.3.7 Psychologische Theorien

Zum Schluss dieses Kapitels zur Ätiologie depressiver Erkrankungen möchte ich auf die psychologischen Aspekte der Depressionsentstehung näher eingehen. Dabei gehe ich insbesondere auf die kognitive Theorie von Aaron Beck, die Theorie der gelernten Hilflosigkeit von Seligman und die Bindungstheorie von John Bowlby näher ein.

Die kognitive Theorie von Aaron Beck

Nach der Theorie affektiver Erkrankungen von Beck (1976, 1991) entsteht eine Depression infolge unlogischer Selbstbeurteilungen. Durch Misserfolge und schlechte Erfahrungen werden bereits in der Kindheit negative Schemata erworben. Diese dysfunktionalen kognitiven Schemata können aktiviert werden, wenn Situationen mit den Bedingungen vergleichbar sind, unter denen sie erlernt wurden. Sie können aber auch zunehmend von Reizen ausgelöst werden, die nicht in direktem Zusammenhang mit dem Schema stehen. Kognitive Vorurteile oder Verzerrungen halten eine «negative Triade» aufrecht, welche negative Ansichten über sich selbst, die Umwelt und die Zukunft beinhaltet. Eine fehlerhafte Informationsverarbeitung stabilisiert schliesslich die negativen Konzepte. Beck beschreibt die folgenden sechs «systematischen Denkfehler»:

- Willkürliche Schlussfolgerungen; es werden Schlüsse ohne hinreichende Beweislage gezogen.
- Selektive Verallgemeinerung; Fixierung auf eine aus dem Zusammenhang gerissenen Einzelheit.
- Übergeneralisierung; ein einzelnes Ereignis wird auf ähnliche oder unähnliche Situationen übertragen.
- Maximierung bzw. Minimierung; Verzerrung der Bedeutung von Situationen.
- Personalisierung; die Neigung, Ereignisse und deren Ursachen auf sich selbst zu beziehen.
- Maximierung bzw. Minimierung; Verzerrung der Bedeutung von Situationen.
- Alles-oder-nichts-Denken bzw. Dichotomes Denken; es werden extreme Bewertungskriterien für Situationen herangezogen und negative Bewertungskategorien überwiegen.

Die Theorie der gelernten Hilflosigkeit von Martin Seligman

Seligman (1974) geht in seiner «Theorie der gelernten Hilflosigkeit» davon aus, dass Menschen depressiv werden, wenn Belastungen und subjektiv bedeutsame Ereignisse als unkontrollierbar erlebt werden. Die Erwartung einer zukünftigen Unkontrollierbarkeit, die dem persönlichen Versagen angelastet wird, verändert systematisch motivationale, kognitive und emotionale Aspekte in Hilflosigkeit, Misserfolgserwartung, verminderten Selbstwert und Resignation. Das Modell basiert auf der Grundlage von Tierexperimenten, in denen die Folgen unkontrollierbarer aversiver Situationen untersucht wurden. Die Erfahrung der Unkontrollierbarkeit aversiver Reize ruft ein passives, apathisches Verhalten hervor. Das Konzept der gelernten Hilflosigkeit wurde nachfolgend auch für Menschen nachgewiesen, die z. B. Lärm oder unausweichbaren Stromschlägen ausgesetzt waren. Gemäss diesem Modell entstehen Depressionen durch vorausgehende Erfahrungen der Unkontrollierbarkeit subjektiv bedeutsamer Ereignisse und der daraus folgenden Erwartung, auch in Zukunft hilflos zu sein. In einer Erweiterung der Theorie wird auch der Attributionsstil als entscheidendes Kriterium für die Entwicklung einer Depression miteinbezogen. Personen, die global, stabil und intern attribuieren, neigen bei negativen Erfahrungen eher dazu, eine Depression zu entwickeln. Auch für Grawe (2004, 1998) ist das Bedürfnis nach Kontrolle ein Grundbedürfnis jedes Menschen und spielt bei der Entwicklung vieler psychischer Störungen eine wichtige Rolle.

Die Bindungstheorie von John Bowlby

Depressive Erkrankungen sind Endstrecken komplexer genetischer, biographischer, lerngeschichtlich konflikthafter, gelegentlich somatischer und oft auch gesellschaftlich-sozialer Prozesse. Die Bindungstheorie eignet sich in diesem Sinne sehr gut, um all diese Aspekte miteinander zu verbinden. Die Suche nach Zusammenhängen von Bindungsaspekten mit depressiven Erkrankungen hat sich vor allem auf folgende Punkte konzentriert (Schauenburg, 2008):

1. Weitergabe depressiver Risikofaktoren von depressiven Bezugspersonen auf ihre Kinder im Rahmen des transgenerationalen Modells von Bindung.
2. Wege von der frühen Bindungsunsicherheit zum späteren Risiko depressiver Erkrankungen.
3. Empirische Befunde zum Auftreten unsicherer Bindungsstrategien bei depressiv Erkrankten.
4. Bindungsunsicherheit, veränderte Stressregulation und Depressivität als Kovariaten des Verlaufs und der Prognose körperlicher Erkrankungen.

John Bowlbys Theorie betont die entscheidende Erfahrung des Kindes von zwischenmenschlichen Beziehungen für seine gesunde psychologische Entwicklung (Bowlby, 2006). Menschen schmieden instinktiv starke Bande der Zuneigung. Dies wird besonders deutlich bei kleinen Kindern, die dann, wenn sie von ihren Eltern getrennt werden, erheblichen Schmerz, Traurigkeit und Angst erleiden. Ganz ähnlich wie bei der Trauer folgt auf eine anfängliche Phase des Protests eine Suche, und dann kann die Frustration, weil das geliebte Objekt nicht zu finden ist, zu übersteigter Traurigkeit führen. Bowlby hielt die funktionierenden psychischen Modelle, die aufgrund von Bindungserfahrungen entwickelt werden, für zentrale Bestandteile der Persönlichkeit. Im Zentrum der Bindungstheorie stehen drei Thesen, die sich auf Freud zurückführen lassen:

1. die Überzeugung, dass das Verhalten der Eltern einen gewaltigen Einfluss auf die Persönlichkeitsentwicklung und Sozialisierung des Kindes hat,

2. die Überzeugung, dass dieser Einfluss früh festgelegt wird und dass die Beziehung zu den Eltern oder zu anderen Bezugspersonen das Kind mit einem psychischen Modell versorgt, das weitere Interaktionen steuert, und
3. die Überzeugung, dass zu den Erfahrungen, die das psychische Modell formen und es dann aktivieren, Angst auslösende Interaktionen gehören, die durch den Verlust von Liebe oder einer geliebten Person verursacht werden.

Bowlbys Theorie wurde wesentlich von Untersuchungen an Tieren gestützt. Wie bei menschlichen Babys benutzen auch kleine Rhesusaffen ihre Mutter als sicheren Stützpunkt, von dem aus sie ihre Umgebung erforschen. Affen, die nach der Geburt von ihrer Mutter getrennt werden, zeigen später weniger Erkundungsverhalten und neigen dazu, schüchterner und ängstlicher zu sein. In einer typischen Rhesusaffenkolonie ist etwa jeder Fünfte von einem frühen Alter an für neue Reize viel empfänglicher und reagieren ängstlicher als andere. Erfahren diese Affen weniger mütterliche Fürsorge, nimmt die Wahrscheinlichkeit zu, dass sie depressive Symptome entwickeln, passiv und ängstlich werden. Vermutlich ist die hohe Reaktionsfähigkeit weitgehend genetisch bedingt. Diese Beobachtungen liefern somit ein wichtiges Beispiel für die Wechselbeziehung zwischen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen (Suomi, 1997).

Die Erforschung der Bindungsmuster wird in der sogenannten «Fremden Situation» untersucht, bei der die Mutter das Kind für ca. 3 Minuten verlässt, nachdem sie ca. 20 Minuten miteinander gespielt haben. Anormale Verhalten in der «Fremden Situation» ist vermutlich ein Indikator für spätere psychologische Schwierigkeiten. Es lassen sich vier grundlegende Bindungsmuster unterscheiden (Strauss, Buchheim & Kächele, 2002):

- **Sichere Bindung** Das Kind ist in der Regel unglücklich, solange es von der Mutter getrennt ist, begrüsst sie aber bei der Rückkehr, ist rasch getröstet und nimmt dann wieder zufrieden Spiel und Erkundung auf.
- **Unsicher-vermeidende Bindung** Das Kind zeigt, wenn die Mutter fortgeht, geringe Anzeichen von Schmerz und es ignoriert sie, wenn sie zurückkommt. In ihrer Abwesenheit ist das Spielen eingeschränkt und das Kind behält sie andauernd im Auge.
- **Unsicher-ambivalente Bindung** Das Kind ist bei der Trennung von der Mutter sehr unglücklich und nach der Rückkehr nur schwer zu trösten. Typischerweise sucht das Kind zunächst Kontakt, leistet dann aber Widerstand, indem es sich abwendet. Es schwankt zwischen Wut und Anklammern hin und her und zeigt gleichzeitig geringes Interesse am Spiel.
- **Unsicher-desorganisierte Bindung** Dieser Reaktionstyp gilt als anormal: Das Kind zeigt ein breit gefächertes Spektrum einer konfusen Motorik unter anderem eine fast vollständige Erstarrung bei der Rückkehr der Mutter.

Weltweit lassen sich ähnliche Bindungsmuster erkennen, obwohl deren Häufigkeit variieren kann. In Israel und Japan ist die unsicher-ambivalente Reaktion häufiger als in den Vereinigten Staaten und Europa, wo der unsicher-vermeidende Typ verbreiteter ist. Es gibt gewisse Anhaltspunkte dafür, dass geringe Bindungserfahrungen in der Kindheit eine Anfälligkeit für Depression im Erwachsenenalter begünstigen. Kinder mit unsicherer Bindung sind vermutlich unfähig, eine effektive Möglichkeit zu finden, anderen ihre Bedürfnisse und Gefühle zu signalisieren. Sie bleiben von ihrer Bezugsperson abhängig, entwickeln keinen selbständigen Sinn für ihre eigenen Fähigkeiten und deshalb fehlt es ihnen an Selbstachtung. Im späteren Leben werden sie ängstlich, weil sie Beziehungen für nicht belastbar halten. Solche Individuen können für Depressionen empfänglich sein, wobei ihre Depression dadurch

gekennzeichnet ist, dass sie zu sehr von anderen abhängig sind, aber sich zugleich einsam, abgelehnt und ungeliebt fühlen, obwohl es dafür tatsächlich kaum Anhaltspunkte gibt. Die Bindungsmuster, die in der Kindheit festgelegt werden, sind relativ stabil und über 80 % des Verhaltens von Einjährigen war dem Verhalten, das sie fünf Jahre später an den Tag legten, ähnlich. Sichere Kinder waren im Alter von sechs Jahren sozial zuversichtlicher, konnten sich besser konzentrieren und waren positiver eingestellt als diejenigen, die keine sichere Bindung gehabt hatten (Schmidt & Strauss, 1996). Ausserdem scheinen sich die Muster auf die nächste Generation zu übertragen. Es gibt auch Anhaltspunkte dafür, dass depressive Mütter Schwierigkeiten haben, ihrem Kind die Grundlage zu einer sicheren Bindung zu schaffen (Strauss & Schmidt, 1997).

Ungeachtet dessen sollten diese Befunde nicht überbewertet werden, denn wie bereits angedeutet, reagiert etwa ein Fünftel der Affenbabys oder Kinder viel empfindlicher (z. B. auf den Geruch von Alkohol) als andere und nur etwa ein Drittel zeigte gar kein Unbehagen. Diese erhöhte Empfänglichkeit könnte bereits vor Geburt vorliegen. Möglicherweise ist sie genetisch bedingt oder auch auf Einflüsse zurückzuführen, denen das Kind während seiner Entwicklung im Mutterleib ausgesetzt war (vgl. Seckl & Holmes, 2007). Neuere Studien konnten nämlich nachweisen, dass eine aversive pränatale Umgebung dauerhaft die Physiologie des Menschen «programmiert»³³ und hierdurch das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, metabolische, neuroendokrinologische und psychiatrische Störungen im Erwachsenenalter steigt (Seckl & Holmes, 2007). Überhöhter pränataler Stress, Glucocorticoideinwirkung und Hemmung eines Enzyms³⁴ reduzieren das Geburtsgewicht und führen im Erwachsenenalter zu überhöhtem Bluthochdruck, Glucoselevel, HPA-Achse-Aktivität und ängstlichem Verhalten (vgl. Kapitel 2.3.3 Seite 30).

2.4 Biologische, psychologische und soziale Aspekte der Depressionsbehandlung

Analog zur ätiologischen Modellbildung lassen sich die unterschiedlichen Behandlungsansätze entsprechend ihres biologischen, psychologischen oder sozialen Fokus darstellen. Jedoch macht die multifaktorielle Genese einen Mehrebenenansatz in der Therapie von Depressionen notwendig.

Biologische Verfahren

Biologische Verfahren sind die pharmakologische Behandlung mit Antidepressiva sowie symptomspezifisch eingesetzte andere Psychopharmaka zur Akut- und Erhaltungstherapie sowie Rezidivprophylaxe. Beste Ergebnisse wurden nach einer Studie von Keller (1994) bei Patienten erzielt, die in den ersten vier Wochen der akuten Episode antidepressiv behandelt wurden. Bei schweren depressiven Episoden mit somatischen oder psychotischen Symptomen wird die Elektrokrampftherapie (EKT) eingesetzt.³⁵ Angewendet werden je nach Ausprägung und Schwere der Symptome Verfahren wie Lichttherapie, Wachttherapie und gezieltes Bewegungstraining. In letzter Zeit wurden Anwendungen von Akupunktur bei leichten und mittelschweren depressiven Episoden und der Einsatz von Phytopharmaka (Johanniskraut-Präparate) diskutiert.

³³ «Programmierung» besagt hier, dass ein Umweltfaktor während einer sensiblen Entwicklungsperiode den weiteren Ausbau und die folgende Organisation spezifischer Gewebe derart beeinflusst, dass dies sich nachteilig auf das gesamte weitere Leben auswirkt.

³⁴ Dieses Enzym trägt die Bezeichnung 11-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 (11 β -HSD2) und blockiert in der Placenta die Einwirkung mütterlicher Glucocorticoide.

³⁵ Vgl. Vortrag von Prof. Harold Sackheim vom New York State Psychiatric Institute der Columbia University am DGPPN-Kongress 2007 in Berlin (z. B. George & Sackheim, 2008; Dombrowski et al., 2005).

Psychologische Verfahren

Unter den *psychologischen Verfahren* haben nach den Kriterien vergleichender Therapieforschung neben der kognitiven Therapie (CT) und Verhaltenstherapie (VT) u. a. auch die kognitiv-behaviorale Therapie (CBT) nach Beck (Beck, Rush, Shaw & Emery, 1979)³⁶ und Lewinsohn (Lewinsohn, 1974) sowie die Interpersonelle Psychotherapie (IPT) nach Klerman und Weissman (Klerman, Weissman, Rounsaville & Chevron, 1984) empirische Wirkungsnachweise erbringen können (Grawe, 1998). Diese psychotherapeutische Verfahren sind neben der für chronische Depressionen entwickelten CBASP (Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy)³⁷ aktuell am besten untersucht und reduzieren langfristig das Rückfallrisiko (Schramm, 2007). Auch klientenzentrierte und erfahrungsorientierte Ansätze erweisen sich als effektiv (Greenberg & Watson, 1998; Greenberg, 2002).³⁸

Einen besonderen Stellenwert scheint eine psychotherapeutische Intervention bei Patienten mit chronischer Depression zu haben. So konnte in einer gross angelegten Studie (Keller et al., 2000), in welcher die Wirksamkeit von *Nefazodon* gegen *CBASP* bzw. eine Kombination beider Therapien bei chronisch depressiven Patienten untersucht wurde, gezeigt werden, dass es unter Nefazodon allein 29 %, unter CBASP 33 % und unter der Kombinationstherapie 48 % Remissionen gab. In einer weiteren Studie (Nemeroff et al., 2003) bei chronisch Depressiven ergab sich kein signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen Nefazodon und CBASP, jedoch wieder ein deutlicher Vorteil der Kombinationstherapie. Allerdings zeigten sich klare Unterschiede bei chronisch depressiven Patienten, die ein Kindheitstrauma erlitten hatten: bei diesen erwies sich die alleinige Psychotherapie einer alleinigen Medikation als deutlich, die Kombinationstherapie der Psychotherapie als nur marginal überlegen.

Generell ergeben klinische Beobachtungen und zunehmend auch Studien den Eindruck, dass eine Kombination aus kognitiver Verhaltenstherapie und Antidepressiva einen synergistischen Behandlungseffekt hat (vgl. Kocsis et al., 2003). Bei schweren Depressionen und bei Patienten mit Suizidalität ist i. d. R. ein Antidepressivum unverzichtbar (Szegedi, Schwertfeger & Benkert, 2008).

Wirksamkeitsvergleich von Antidepressiva und Psychotherapieverfahren

Zum Wirksamkeitsvergleich von Antidepressiva und Psychotherapieverfahren wurden seit der gross angelegten NIMH-Studie von Elkin et al. (1989), die eine Kombination von Pharmakotherapie und Psychotherapie für indiziert hielt und den Schluss zog, dass Antidepressiva besonders in der Akutphase bei schweren Depressionen wichtig sind, weitere Studien publiziert. An dieser Stelle möchte ich einen kurzen Überblick dieser Studien geben. In der Elkin-Studie (Elkin et al., 1989) zur Akutbehandlung der Depression erhielten Patienten IPT, CT, Imipramin und Placebo (*Clinical management*). Nach 16 Wochen zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Imipramingruppe gegenüber der alleinigen Psychotherapiebehandlung lediglich bei Patienten mit einer schweren Depression. In einer Vergleichsstudie von Hollon et al. (1992), in welcher depressive Patienten mit Imipramin, CT oder einer Kombinationstherapie behandelt wurden, konnte kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit von Imipramin oder CT gezeigt werden. Auch zeigte sich keine Überlegenheit der Kombinationstherapie. DeRubeis,

³⁶ Wie wir in Kapitel 2.3.7 Seite 41 gesehen haben, wird in der kognitiven Theorie von Beck davon ausgegangen, dass depressionsspezifische Schemata eine wichtige ursächliche Rolle in der Pathogenese der Depression sowie eine entscheidende funktionale Rolle für die Herbeiführung therapeutischer Veränderungen spielen. Dafür gibt es nach neuesten Untersuchungen (vgl. Neufassung von Becks kognitiver Theorie der Depression, Clark, Beck & Alford, 1999) keine Anhaltspunkte, denn Veränderungen des depressiven Zustandes können gleich gut erzielt werden, wenn man den kognitiven Schemata keine Beachtung schenkt (Grawe, 2004).

³⁷ CBASP ist die Abkürzung für *Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy* und wurde von James McCullough speziell zur Behandlung chronischer Depressionen entwickelt (McCullough, 2000).

³⁸ Insbesondere Leslie Greenberg geht in seinem Buch «Emotion-Focused Therapy for Depression» eingehend auf dieses Verfahren ein (Greenberg & Watson, 2005).

Gelfand, Tang und Simons (1999) werteten in einer Metaanalyse vier vergleichbare kontrollierte Studien aus u. a. die Elkin- und die Hollon-Studie. Hierbei kamen sie zu dem Ergebnis, dass auch bei schweren depressiven Episoden keine signifikante Überlegenheit der Pharmakotherapie gegenüber der Psychotherapie festzustellen sei. In einer weiteren Metaanalyse von Casacalenda, Perry und Looper (2002), der sechs kontrollierte Studien untersuchte, zeigte sich bei leicht bis mittelschwer depressiven Patienten auch kein signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen Psychotherapie (IPT oder CBT) und Antidepressiva. Thase et al. (1997) fand schliesslich in einer Metaanalyse von sechs Vergleichsstudien, bei denen die Kombinationsbehandlung aus antidepressiver Medikation und IPT oder VT mit der alleinigen Psychotherapie verglichen wurde, dass die Kombination bei schweren Depressionen überlegen war. Somit ist die eingangs zitierte Empfehlung von Elkin et al. (1989) bei schweren Depressionen vor allem in der Akutphase eine Kombinationstherapie anzuwenden, die Methode der ersten Wahl. Es hat sich gezeigt, dass eine Kombinationsbehandlung von Pharmakotherapie und Psychotherapie hinsichtlich langfristiger Effekte den Monotherapien überlegen ist (Hautzinger, 1998). Aber übereinstimmend mit den bereits angebrachten Verlaufsdaten depressiver Patienten und dem Aspekt der Chronifizierung bei Depression, liegt gemäss Elkin (1994) die längerfristige Rückfallrate für zunächst wirksam behandelte Patienten bei fast 80 %, was erstaunlich hoch ist. Die Kombination der Antidepressiva-Behandlung mit einer längerfristigen Psychotherapie kann diese Rückfallwahrscheinlichkeit verringern.

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass der Unterschied bezüglich des Erreichens einer Remission zwischen einem Antidepressivum und Placebo typischerweise bei 10 bis 20 % liegt (Kahn, Brodhead, Kolts & Brown, 2005; Möller, 2004). Dies bedeutet, dass 5 bis 10 Patienten antidepressiv behandelt werden müssen (= Number needed to treat; NNT), damit ein Patient remittiert. Im Vergleich zu anderen medizinischen Interventionen ist dies nicht schlecht, aber weit davon entfernt, satisfaktionsfähig zu sein (Keck, 2008a). Wenn Depressive nur medikamentös behandelt werden, ist die kurzfristige Wirkung über alle Antidepressiva hinweg nur eine halbe Effektstärke über Placebo (Joffe, Sokolov & Streiner, 1996). Bei zusätzlicher oder alleiniger psychotherapeutischer Behandlung von ausreichender Dauer ist die langfristige Rückfallrate deutlich geringer (Elkin, 1994; Rush & Thase, 1999a). Anhand der NIMH-Depressionsstudie (Elkin, 1994), in der Katamnesen durchgeführt wurden, wird klar, dass die Langzeitwirkung von Antidepressiva eher bescheiden ausfällt und gerade in dieser Hinsicht psychologischen Therapien unterlegen ist (Grawe, 2004).

Effektstärken bei pharmakologischen Studien

Zu diesem Thema möchte ich auf die Metaanalyse von Gallati (2003) mit 77 zwischen 1980 und 2001 veröffentlichten kontrollierten Depressionsstudien eingehen, in der die Prä-Post Effektstärken (ES) von nur pharmakologischen Behandlungen ($N = 29$; 5 352 Patienten), nur psychologischen Therapien ($N = 24$, 1 297 Patienten) sowie pharmakologisch und psychologisch kombinierten Therapien ($N = 24$; 2 668 Patienten) miteinander verglichen wurden. Die Behandlungen dauerten durchschnittlich zehn Wochen, die psychotherapeutischen Behandlungen hatten durchschnittlich 13 Sitzungen. Beträgt die durchschnittliche Prä-Post Effektstärke (ES) für verschiedene Formen von Psychotherapien bei ganz verschiedenen Störungen 1.21 (Grawe, Donati & Bernauer, 1994), so liegt sie bei der pharmakologischen Behandlung von Depressiven im Durchschnitt bei 2.11. Für die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin und Paroxetin ergaben sich sogar ES von über 3 (Gallati, 2003). Der Eindruck der guten Wirksamkeit medikamentöser Therapie entsteht dadurch, dass bei Depressionen in einem Zeitraum von zehn Wochen auch ohne spezifische Behandlung sehr starke Verbesserungen auftreten. Das Ausmass dieser «spontanen Remissionen», in denen auch Placebo-Effekte eingeschlossen sind, ist bei Depressiven ganz besonders gross. In den Studien, in denen die Wirkung von Medikamenten untersucht wurde, traten in den jeweiligen Kontrollgruppen über alle erhobenen Masse hinweg Veränderungen von $ES = 1.59$ auf. Allein diese spontanen, d. h. ohne gezielte Therapien auftretenden Verbesserungen sind

schon deutlich grösser als die Effekte, die sonst für wirksame Psychotherapien gefunden werden. Wenn man diese nicht auf das untersuchte Medikament zurückgehenden Veränderungen von der mittleren ES in den Behandlungsgruppen von 2.11 abzieht, bleibt ein Nettoeffekt von $ES = .52$. Das ist der wahre durchschnittliche Effekt medikamentöser Behandlung bei Depressiven (Grawe, 2004). Für die Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) ergab sich über alle Behandlungsgruppen hinweg eine ES von 1.88, aber die ES derselben Skala betrug in den jeweiligen Kontrollgruppen 1.82. Es verbleibt ein Nettoeffekt von $ES = .06$. Die Therapieabbrüche beliefen sich bei den Pharmastudien auf 25 %, bei den psychologischen Behandlungen auf nur 13 %. Hohe Abbrecherraten führen zu einer beschönigenden Effektstärke bei den pharmakologischen Behandlungen. Pharmastudien verwenden v. a. solche Symptommasse (Fremdbeurteilungsfragebögen wie HAMD, MADRS, CGI), die auch ohne Behandlung (in den Kontrollgruppen) hohe Veränderungen erzielen. Psychologische Therapien verwenden dagegen v. a. Fragebögen die u. a. das subjektive Wohlbefinden, den interpersonalen Bereich, das Selbstwertgefühl etc. messen. Dies sind Aspekte, in denen ganz allgemein nur geringe Veränderungen auftreten. Vergleicht man die pharmakologischen Therapien mit den psychologischen Therapien anhand von Fragebögen, die in beiden Behandlungsgruppen angewandt wurden, finden sich für pharmakologische Behandlungen geringere Effektstärken als für die psychologischen Behandlungen, nämlich für das BDI (1.26 vs. 1.66) und für die SCL-90-R (1.11. vs. 1.43) (Grawe, 2004).

2.5 Zusammenfassung und Folgerungen für die nachfolgenden Untersuchungen

Aus den bisher referierten theoretischen und empirischen Befunden lässt sich ableiten, dass die Betroffenen und deren Familien unter Umständen viele, sich zum Teil widersprechende Informationen erhalten. Dies dürfte ihr Bild von der Krankheit prägen. Lewis Wolpert, ein renommierter Entwicklungsbiologe und Verfasser verschiedener Lehrbücher, der selbst von dieser schlimmen Krankheit betroffen war, fasst in seinem erfolgreichen Buch «Anatomie der Schwermut – Über die Krankheit Depression» die für den Laien wichtigsten aktuellen Befunde über diese Störung zusammen (Wolpert, 2008). Er spricht darin von der Depression als «böartige Traurigkeit», was sich im Titel der Originalausgabe seines Buches „Malignant Sadness – The Anatomy of Depression“ wiederfindet. Drei Themenbereiche bezüglich der Begrifflichkeit, der Häufigkeit, Schwere, Dauer und der Therapie von Depressionen sind als Hintergrund für die Konzeption der folgenden empirischen Untersuchungen – der algorithmusgestützten Stufenplanstudie und neuropsychologischen Studie – festzuhalten:

1. Eine verwirrende Heterogenität der Symptome, das Auftreten einer Vielzahl körperlicher Begleiterscheinungen, das Vorhandensein komorbider Störungen sowie die Nähe von Einzelsymptomen zu Alltagserfahrungen wie Stress, Hektik, Sorgen und Unsicherheiten können das richtige und rechtzeitige Erkennen von Depressionen erschweren. Es gibt eine unübersichtliche Anzahl von Begriffen, die Depressionen kennzeichnen und parallel bestehen. Diese Begrifflichkeiten gehen einmal auf die Geschichte der Klassifikation zurück, in der alte und neue Konzepte lange Zeit parallel verwendet wurden. Die begriffliche Verwirrung wird durch Modebegriffe und Wortneuschöpfungen in den Medien verstärkt.
2. Depressionen sind die häufigsten psychischen Störungen, wobei steigende Prävalenzen vor allem unter den jüngeren Geburtskohorten zu verzeichnen sind und Frauen doppelt so häufig wie Männer betroffen sind. Die meisten Depressionen verlaufen rezidivierend, bei fast einem Viertel der Patienten chronisch. Die hohe Komorbiditätsrate zu anderen psychischen Störungen und körperlichen Krankheiten sowie die hohe Suizidrate depressiver Patienten sprechen für eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhte Mortalität.

3. Die multikausale Genese psychischer Störungen macht komplexe Behandlungsmodelle notwendig. Ebenso wie die Begriffsvielfalt kann auch die Komplexität der Ursachenmodelle und Behandlungsansätze dazu führen, dass Depressionen schwer zugänglich erscheinen. Depressionen sind zwar gut behandelbar, werden aber in vielen Fällen nicht erkannt oder falsch behandelt. Zudem lassen der rezidivierende Verlauf und das Chronifizierungsrisiko Behandlungserfolge nur zu einem gegebenen Zeitpunkt zu. Diagnose- und Behandlungsfehler im Zusammenhang mit der Therapie von Depressionen sind ein zunehmend diskutiertes Problem, welches einen Informations- und Weiterbildungsbedarf auch unter den medizinischen und psychosozialen Berufen widerspiegelt.

Teil II

Behandlungsalgorithmen: Die Zürcher Stufenplanstudie

3 Standardisierte Behandlung der Depression

Im folgenden empirischen Teil dieser Arbeit möchte ich auf die Algorithmusbehandlung im Rahmen unseres Forschungsprojektes der Zürcher Stufenplanstudie¹ näher eingehen und die Forschungsergebnisse beschreiben. Im Zentrum dieser randomisierten kontrollierten Studie stand eine Intervention gemäss einer Stufenplan-Therapiestrategie bei stationär behandelten Patienten mit unipolarer Depression im Vergleich zur Standardbehandlung. Die Studie hatte zum Ziel, die therapiebezogenen praktisch relevanten Fragestellungen im Hinblick auf das komplexe Bindungsgefüge von Therapieresistenz, Chronizität, Rezidiv, Nonresponse etc. insbesondere in der Akutbehandlung aber auch im Verlauf der depressiven Erkrankungen zu untersuchen. Ich beginne mit dem Problemaufriss dieser Thematik und werde dann die Kennzeichen von Stufenplänen erklären. Darauf folgend möchte ich auf die Wirksamkeit von Therapiealgorithmen zu sprechen kommen und werde ausführlich über drei repräsentative Studien zu diesem Thema referieren: das Berliner Algorithmusprojekt in Deutschland und das Texas Medication Algorithm Projekt sowie die über sieben Jahre andauernde STAR*D-Studie in den USA. Anschliessend werden weitere Therapiealgorithmus-Projekte und deren Implementierung insbesondere auch bei älteren Patienten zitiert. Darauf aufbauend werden zum Schluss dieses Kapitels die Ziele der Zürcher Stufenplanstudie dargelegt.

3.1 Ausgangslage und Problemstellung

Eine Psychotherapie und begleitende medikamentöse Therapie mit Antidepressiva ist zentraler Pfeiler der Standardbehandlung von Patienten mit depressiven Episoden. Der grösste Teil der Patienten kann heute ambulant durch Allgemeinärzte versorgt werden. Nur Patienten mit sehr schwerer Symptomatik, insbesondere solche mit stark ausgeprägter Suizidalität, sowie Patienten, die im Rahmen der ambulanten Behandlung nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen, werden in eine stationäre Behandlung überführt, um dann nach ausreichender Symptombesserung wieder im ambulanten Bereich weiterversorgt zu werden. Eine Stichprobe stationär behandelter depressiver Patienten entspricht somit grösstenteils einer Selektion von Problemfällen, insbesondere auch solchen mit Therapieresistenz. Trotz der insgesamt günstigen Rahmenbedingungen in der stationären Versorgung depressiver Patienten in der Schweiz, kommt es bei einem erheblichen Teil der stationär behandelten Patienten zu einer unzureichenden Besserung der depressiven Symptomatik. Diese non/poor-Responder-Quote liegt in der Grössenordnung von ca. 20 bis 30 % (Möller, 1995; Bauer, Berghöfer & Adli, 2005a; Möller, 2004, 2005b). Diese unzureichend gebesserten Patienten haben ein hohes Risiko einer ungünstigen psychopathologischen und sozialen Langzeitprognose im Sinne von Chronizität und sind unter gesundheitsökonomischen Aspekten besonders kostenaufwendig. Diese Problemfälle treten bevorzugt bei Patienten mit wiederholten Manifestationen der Erkrankung auf, sind aber in geringerem Masse auch bei Patienten mit Ersterkrankungen zu finden. Einige insbesondere anamnestiche und psychopathologische Prädiktoren bzw. Risikofaktoren für eine solche Entwicklung sind zwar bekannt (Sotsky et al., 1991), es fehlt aber noch weitgehend eine umfassende Kenntnis des wahrscheinlich komplexen Bedingungsgefüges vor allem im Hinblick auf biologische Parameter (Bauer et al., 2005a; Möller, 1995). Hypothetisch kann davon ausgegangen werden, dass eine Optimierung der Therapie im Sinne von Stufenplänen oder einer prognosegestützten Differentialtherapie sowie eine breitere Anwendung der neuen, besser verträglichen

¹ Siehe Homepage der Studie unter: www.zuercher-stufenplanstudie.ch.

und dadurch besser akzeptierten Antidepressiva (Möller, Müller & Volz, 2000) Häufigkeit und Ausmass dieser Problemfälle reduzieren kann (Voderholzer & Hohagen, 2007).

Heute steht für die medikamentöse Therapie depressiver Erkrankungen ein grosses Spektrum von Antidepressiva mit unterschiedlichen biologischen Wirkungsschwerpunkte zur Verfügung. Die angewandten therapeutischen Strategien tragen aber grösstenteils diesem Differenzierungsgrad nicht ausreichend Rechnung. Es ist zu hoffen, dass eine auf biologischen Indikatoren basierende gezielte Differentialtherapie zu erheblich besseren Therapieergebnissen führt. Neben dieser auf biologischen Parametern basierenden individuellen Therapieplanung besteht die Möglichkeit, insbesondere bei Patienten mit schon bestehender partieller Nonresponse, rational und empirisch begründete sequentielle Abfolgen verschiedener Antidepressiva bzw. Medikamentenkombinationen im Sinne eines Stufenplanes durchzuführen, um in einem mehr oder weniger schematischem Vorgehen eine Optimierung der Therapie zu erreichen (Bauer, 2005b). Gerade angesichts des weitgehenden Fehlens ausreichender biologischer oder sonstiger Entscheidungsmerkmale für ein spezielles Antidepressivum muss insbesondere diese Strategie weiter überprüft und ausgebaut werden. Zur Optimierung der medikamentösen Therapie gehört natürlich auch die Beachtung von Compliance und ausreichenden Serumspiegeln.

Wenn auch die Entwicklung neuer Medikamente der pharmazeutischen Industrie vorbehalten bleibt, so kann doch die klinische Forschung dazu beitragen, bereits vorhandene Medikamente/Substanzen hinsichtlich ihrer antidepressiven Wertigkeit in der Mono- oder Kombinationstherapie zu überprüfen, insbesondere mit der Zielsetzung, weitere Behandlungsmöglichkeiten für die Therapie von Patienten mit partieller Therapieresistenz auf die Monotherapie mit bisher verfügbaren Antidepressiva zu erreichen. Ein bekanntes Beispiel dafür ist die Evaluierung des antidepressiven Effektes von Lithium und insbesondere der sog. Lithium-Augmentation (Bauer et al., 2003; Bschor et al., 2003), also der Kombination von Lithium mit einem Antidepressivum zur Potenzierung des antidepressiven Effekts. Im Sinne dieser klinischen Forschungstradition muss es darum gehen, neue Behandlungsansätze zu evaluieren, für die es bereits erste Hinweise einer antidepressiven Wirksamkeit gibt, und die theoretisch gut begründet sind.

Zum Beispiel wird für schwere Fällen von Therapieresistenz im Rahmen akuter depressiver Episoden die Elektrokonvulsionstherapie mit einer Erfolgswahrscheinlichkeit von etwa 50 % durchgeführt (Dietzfelbinger, Möller, Steinmeier & Fimmers, 1995). Auch die Substanz-P-Antagonisten eröffnen völlig neue Perspektiven (Keck & Landgraf, 2008b). Aussichtsreicher Kandidat, insbesondere auch als Alternative zur EKT, ist derzeit die transkranielle Magnetstimulation (TMS), die international an verschiedenen Zentren erforscht wird (Haag, Paadberg & Möller, 1997).

Fernziel sollte es sein, die Therapie akuter depressiver Episoden soweit zu verbessern, dass Therapieresistenz möglichst gar nicht auftritt bzw. dass das Auftreten so früh wie möglich erkannt wird und durch gezielte Therapiestrategien so effektiv wie bei dem derzeitigen therapeutischen Wissensstand möglich, behandelt wird. Je länger ein Patient unter chronischer depressiver Symptomatik leidet, desto massiver sind die sozialen Folgen seiner Erkrankung und damit auch die gesundheitsökonomischen Konsequenzen.

Bei einem Grossteil der Patienten mit depressiven Episoden handelt es sich um eine rezidivierende Erkrankung, die eine Rezidivprophylaxe erforderlich macht. Ein grosses Problem von Langzeittherapien ist, dass Patienten, selbst bei guter Patienteninformation, schwer dazu zu bewegen sind, Medikamente langfristig einzunehmen, wenn sie relevante Nebenwirkungen haben. Als relevant werden dabei von Patienten durchaus auch solche Nebenwirkungen angesehen, die «nur subjektiv störend» sind. Insofern gibt die Tatsache Hoffnung, dass durch die Entwicklung neuer, besser verträglicher Antidepressiva wie z. B. den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Möller et al., 2000) die Chance besteht, eine bessere Compliance unter Langzeittherapiebedingungen zu erreichen.

Neben einer Optimierung der medikamentösen Therapie scheinen auch die Verbesserung der psychosozialen Ansätze, insbesondere im Sinne fokussierter Therapieprogramme (kognitives Training, Psychoedukation für Patienten und Angehörige) sowie spezielle alternative Versorgungsansätze, z. B. Depressions-Spezialstationen, ambulante Krisenzentren u. a., Möglichkeiten zur Verbesserung der Akuttherapie zu bieten. Diese Ansätze werden allerdings in dieser Studie nicht weiter untersucht.

3.2 Stufenpläne und Algorithmen

Depressionen sind nicht nur häufige Krankheiten, sie neigen auch in hohem Masse zu Rückfällen, zu Rezidiven und zur Chronifizierung und widersetzen sich therapeutischen Bemühungen. Depressionen gehören andererseits auch zu jenen Erkrankungen, die auf die vielfältigste Weise therapeutisch angegangen werden können. Daher wird neben der Frage welche Therapie in welchem Fall besonders aussichtsreich erscheint, auch vermehrt diskutiert wie und in welcher rationalen Reihenfolge die zahlreichen therapeutischen Optionen eingesetzt werden sollten. Eine Entwicklung dahingehend stellen entsprechende Stufenprogramme (Stufenpläne) oder Algorithmen dar.² Nachdem Stufenpläne zunächst für die Behandlung therapieresistenter Depressionen konzipiert waren (Shaw & Hewland, 1973), sollen sie mittlerweile die Depressionsbehandlung generell auf eine rationale Grundlage stellen und so wesentlich dazu beitragen, präventiv gegen Chronifizierung und Resistenzentwicklung depressiver Verläufe zu wirken (Demling, 2004). Kennzeichen von Therapiealgorithmen sind insbesondere zwei Elemente: ein zuvor festgelegtes Therapieziel (Remission bzw. Response) sowie die standardisierte Evaluation des Therapieerfolges (meist in Form von psychopathometrischen Skalen und Nebenwirkungsskalen) zu kritischen Entscheidungszeitpunkten (Linden, Helmchen, Mackert & Müller-Oerlinghausen, 1994). An diesen Entscheidungszeitpunkten, die sich in der Regel am Ende einer Behandlungsstufe befinden, wird das Ansprechen auf die derzeitige Behandlungsstrategie mithilfe von Ratingskalen (z. B. Hamilton Depression Scale, HAMD₂₁) (Hamilton, 1960) erfasst. Von den zuvor festgelegten Responsekriterien werden spezifische Behandlungsempfehlungen abgeleitet, die z. B. ein Beibehalten der derzeitigen Strategie, eine Dosissteigerung, einen Medikamentenwechsel oder eine Augmentation beinhalten können. Bei zunächst hinreichendem Ansprechen (Partialresponse) auf die derzeitige Therapiestrategie (z. B. durch eine mindestens 30 %ige Reduktion der HAMD₂₁-Werte) sollte die derzeitige Behandlung fortgeführt werden. Ist jedoch innerhalb des definierten Beobachtungszeitraums von Nonresponse auszugehen, sollte ein Strategiewechsel erfolgen (Wiethoff et al., 2009). Therapiealgorithmen sollten auch die Erfassung von Medikamentenwirkungen vorsehen, um so medikamenteninduzierte Symptome, die den Behandlungsfortschritt sowie die Compliance behindern könnten, möglichst frühzeitig zu erkennen.

Das Handbuch von Fawcett, Stein und Jobson (1999) *Textbook of Treatment Algorithms in Psychopharmacology* gibt m. E. einen guten Überblick über den Stand der Forschung bezüglich Stufenplanbehandlung im englischsprachigen Raum für verschiedene Störungen, insbesondere auch für die Major Depression und enthält u. a. einen Beitrag von Stuart A. Montgomery (1999). Im deutschsprachigen Raum wurden Stufenplanprogramme für die Behandlung von (therapieresistenten) Depressionen erstmals von Helmchen (1979) und Kielholz (1986) vorgestellt, später publizierten Möller et al. (2000) entsprechende Ansätze. Eine internationale Forschergruppe, die «Group for the Study of Resi-

² Ein Algorithmus ist eine genau definierte Vorschrift zur Lösung eines Problems. Typischerweise wird ein Algorithmus durch eine endliche Folge von Anweisungen beschrieben, die nacheinander ausgeführt und oft in festgelegter Weise wiederholt werden (z. B. Bedienungs- oder Reparaturanleitungen). Das Wort «Algorithmus» leitet sich her von dem latinisierten Namen des arabischen Gelehrten Al-Chwarizmi, der seine mathematischen Werke im 9. Jh. am Hofe des Kalifen von Bagdad verfasste (das Wort «Algebra» entstammt einem dieser Titel). In Spanien erschien rund drei Jahrhunderte später der Name des Autors in einer lateinischen Bearbeitung seiner Bücher, die den Worten: «Dixit Algoritmi» («Es sprach Algoritmi») beginnt.

stant Depression» (GSRD), untersucht gegenwärtig die neurobiologischen, speziell auch die genetischen Grundlagen der Therapieresistenz und, hierauf aufbauend, geeignete Behandlungsstrategien, auch in Form von Algorithmen (z. B. Souery et al., 2007). Seit ca. 1990 befasst sich eine Arbeitsgruppe an der Universität Berlin mit der Erstellung eines wissenschaftlich fundierten Algorithmus zur stationären Behandlung depressiver Patienten (Helmchen, 1995; Adli et al., 2002; Adli, Baethge, Heinz, Langlitz & Bauer, 2005a). Ihren letzten Artikel publizierte die Arbeitsgruppe der «Berliner Algorithmusstudie» um Mazda Adli im *Journal of Clinical Psychopharmacology* (Bauer et al., 2009). Eine Zusammenfassung findet sich bei Wiethoff et al. (2009) und Adli, Wiethoff, Baghai und Bauer (2005). Nachfolgend möchte ich zunächst das Rationale der Berliner Algorithmusstudie erklären und anschliessend auf die beiden repräsentativen US-amerikanischen Algorithmusstudien näher eingehen.

3.2.1 Das Berliner Algorithmusprojekt

Beim Berliner Algorithmusprojekt (*German Algorithm Project, GAP*) handelt es sich um ein in drei Phasen gegliedertes Projekt, das Therapiealgorithmen für depressive, stationär-psychiatrisch behandelte Patienten evaluiert. Kern der dritten Phase des Berliner Algorithmusprojekts (GAP III) ist das «Standardized stepwise drug treatment regimen» (SSTR), das in einer seit 2000 laufenden *Algorithm study* mit einem zweiten Algorithmus, einem computerisierten Dokumentations- und Expertensystem (*Computerized documentation and expert system, CDES*)³ und einer kliniküblichen freien Vorgehensweise (*Treatment as usual, TAU*) verglichen wurde (Adli, Rush, Möller & Bauer, 2003). Das Besondere ist, dass nach der antidepressiven Monotherapie (Stufe 1 nach der medikamentenfreien Periode) die Studienteilnehmer in drei Parallelgruppen jeweils einer «Next-step-strategy»⁴ zugeteilt wurden, was einen direkten Wirkvergleich etwa der Lithium-Augmentation mit einem Medikamentenwechsel ermöglichte. Insgesamt konnten in dieser dritten Phase des Berliner Algorithmusprojektes (GAP III, 2000-2005), welches im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Kompetenznetzes Depression durchgeführt wurde, 475 Patienten im Multicenteransatz (10 psychiatrische Kliniken in Deutschland) eingeschlossen werden. 429 Patienten wurden in die Analyse einbezogen. 169 Patienten (40 %) hatten das Protokoll vorzeitig beendet (Dropouts) und 260 (60 %) schlossen die Studie als Completer ab. Die Kontrollgruppe hatte diesbezüglich weniger Dropouts zu verzeichnen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines definierten Zeitraumes Remission zu erreichen, unter der Stufenplanbehandlung signifikant grösser war (55 % Remission), als bei Behandlung nach CDES oder freier Arztentscheidung (TAU). Unterschiede zwischen CDES und TAU konnten nicht nachgewiesen werden. Die Wahrscheinlichkeit, das Krankenhaus remittiert zu verlassen, ist für Patienten der Stufenplangruppe signifikant höher als für die Patienten der Vergleichsgruppe, unabhängig davon, wie lange ein Patient im Stufenplan verblieben ist oder ein Dropout erfolgte.

Zuvor bestand die erste Phase (GAP I, 1990 –1992) dieses Projektes in der Beurteilung der Effektivität und Praktikabilität eines Stufenplanalgorithmus sowie in der Untersuchung der Akzeptanz eines

³ CDES war eine Datenbank, in die Informationen zu Anamnese, Risikofaktoren und Vorbehandlungen für jeden Patienten als Stammdaten eingingen und alle 14 Tage Verlaufsdaten zum klinischen Status und Informationen zu den verabreichten Medikamenten hinzu kamen. Dieser aus 650 Behandlungsfällen gewonnene und entsprechend aufbereitete Datenpool wurde anschliessend mit den Individualdaten ins Verhältnis gesetzt (Faltermaier-Temizel, Laakmann, Baghai & Kuhn, 1997). Die Wahrscheinlichkeit des therapeutischen Ansprechens auf eine bestimmte Strategie wurde anschliessend prospektiv berechnet und beim Ausbleiben von Erfolg sehr früh Veränderungen der Pharmakotherapie vorgeschlagen. Das CDES ist somit eine mehr auf den einzelnen Patienten abgestimmte algorithmusgestützte Behandlung auf Kosten einer weniger standardisierten und expliziten Praxis (Wiethoff, Baghai, Heinz, Bauer & Adli, 2005) und ermöglicht im Vergleich zum Stufenplan ein individualisierteres Vorgehen.

⁴ Englischsprachige Autoren bezeichnen die Abfolge der Behandlungsschritte als «Strategie», Dosierung und Dauer der Medikamenteneinnahme innerhalb einer Stufe ist die «Taktik» des Stufenplans.

solchen Vorgehens bei «algorithmusnaiven» Ärzten (Adli et al., 2002; Linden et al., 1994). Von 248 Patienten, die im Studienzeitraum die Einschlusskriterien erfüllten, wurden 119 (48 %) eingeschlossen, was auf eine eher moderate Akzeptanz von Therapiealgorithmen bei nicht geschulten, «algorithmusnaiven» Klinikärzten schliessen lässt. Von den Patienten, die an der Behandlung nach Stufenplan teilnahmen (Intention-to-treat-Analyse), wiesen 38 % Remission auf (BRMS-Wert ≤ 5)⁵, 34 % erreichten das klassische Responsekriterium (BRMS ≥ 50 %), 15% zeigten eine Teilresponse (BRMS 26 bis 49 %) und weitere 13 % respondierten nicht (Adli et al., 2002). Nach Einschluss in die Studie zeigte sich demnach eine relativ hohe Therapieerfolgsrate (Gesamtresponse von 72 %) und eine gleichzeitig relativ geringe Dropout-Rate, so dass die Effektivität und Praktikabilität des Vorgehens insgesamt als gut bewertet werden konnte.

In Phase 2 des Berliner Algorithmusprojekts (GAP II, 1997 – 2000) wurde der Berliner Stufenplanalgorithmus im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten monozentrischen Studie mit der üblichen Therapie nach freiem klinischem Ermessen verglichen (Adli et al., 2005; Bauer et al., 2009). In dieser Phase des Projektes umfasste der Stufenplan bis zu zehn Therapiestufen, die bei Nichtansprechen sequentiell durchlaufen wurden. Zu kritischen Entscheidungszeitpunkten wurde das Ansprechen auf die jeweilige Behandlung in 14-tägigen Abständen anhand der BRMS erfasst. Von 160 möglichen Patienten wurden 148 in die Studie einbezogen. Es zeigten sich mittels Überlebenszeitanalysen signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen, wobei die nach Stufenplan behandelten Patienten weniger Therapiewechsel und weniger Polypharmazie erhielten (Adli et al., 2003). Im Vergleich zur Behandlung nach freiem ärztlichen Vorgehen erwies sich die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines definierten Zeitraumes Remission zu erreichen als doppelt so hoch (HR = 2.0, p = 0.004). Gleichzeitig kam es zu einer signifikant höheren Dropout-Rate in der Algorithmusgruppe. Die Hauptursache waren ärztliche Noncompliance und das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Derartige kontrollierte Vergleiche sind bislang noch kaum durchgeführt worden (Demling, 2004). Die «Behandlungsleitlinie Affektiver Erkrankungen» der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)⁶ enthält Algorithmen zur Pharmakotherapie depressiver Episoden bei bisher unipolarem Verlauf (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), 2000). In den USA werden derzeit, unabhängig voneinander, vor allem zwei Algorithmusprojekte zur Depressionsbehandlung verfolgt:

- das *Texas Medication Algorithm Projekt* (TMAP) und
- das Projekt *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D-Studie).

3.2.2 Das Texas Medication Algorithm Projekt

Das Texas Medication Algorithm Projekt (TMAP)⁷ (Rush et al., 2003) wurde 1996 begonnen und war ein Gemeinschaftsprojekt des Texas Departments of Mental Health and Mental Retardation (TXM-HMR), mehrerer Universitäten des US Bundesstaates Texas und privater Vereinigungen zur Wahrnehmung der Interessen seelisch Kranker. 19 ambulante psychiatrische Einrichtungen nahmen an dem Programm teil. Das Projekt hatte sich zum Ziel gesetzt, Algorithmen für die Behandlung der Schizophrenie, der Major Depression und der bipolaren Störung zu erarbeiten. Die Algorithmen mussten

⁵ BRMS = Beck-Rafaelsen Melancholie Skala (Bech & Rafaelsen, 1986).

⁶ Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde e.V. ist die grösste und älteste wissenschaftliche Vereinigung von Ärzten, Psychotherapeuten und von Angehörigen anderer akademischer Berufe, die in Deutschland auf den Gebieten Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde arbeiten. Die Fachgesellschaft wurde 1842 gegründet und zählt heute fast 4.600 Mitglieder. Homepage: <http://www.dgppn.de/>

⁷ <http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/tmapover.shtm>

– auf der Basis kontrollierter Studien und von Expertenmeinungen – wissenschaftlich fundiert (Phase 1) und praktisch umsetzbar (Phase 2) sein. In einer 3. Phase wurden die klinischen Ergebnisse, der medizinökonomische Aufwand und weitere sozial relevante Aspekte des TMAP den jeweiligen Auswirkungen einer «üblichen Behandlung» (*Treatment as usual*) und einer nicht-algorithmusgesteuerten Behandlung in solchen Einrichtungen, in denen andere Krankheiten als die untersuchte auf der Basis von Algorithmen therapiert wurden (*culture effect*), gegenübergestellt. In einer 4. Phase schliesslich sollten die Erfahrungen mit der praktischen Anwendung des TMAP wissenschaftlich aufgearbeitet werden (*Texas Implementation of Medication Algorithms*, TIMA). Die Intervention im TMAP umfasste neben den Therapiealgorithmen (Crismon et al., 1999) die regelmässige und systematische Beurteilung der Symptome und Nebenwirkungen, ein Aufklärungsprogramm für Patienten und Angehörige (Toprac et al., 2000, 2006) und die Bereitstellung von Studienkoordinatoren, die unter anderem für die sachgemässe Implementierung der Algorithmen durch die behandelnden Ärzte sorgten. Datenerhebungen fanden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sowie alle drei Monate über ein Jahr statt, die Stichprobe umfasste insgesamt 350 Patienten. Die Rekrutierung fand zwischen 1998 und 2000 statt. Die algorithmusgestützte Intervention führte zu statistisch und klinisch signifikant besseren Behandlungsergebnissen, was sich in einem stärkeren Symptommrückgang und einer deutlicheren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelte (Trivedi et al., 2004). Die Unterschiede waren bereits nach drei Monaten statistisch signifikant und blieben über den Untersuchungszeitraum von neun Monaten konstant. Bei der Follow-up-Untersuchung nach zwölf Monaten zeigte sich eine Response bei 19 % in der Kontrollgruppe und bei 26 % in der Interventionsgruppe. Die Remissionsrate in beiden Gruppen war vergleichsweise gering, was vermutlich an Ausmass und Schwere somatischer Komorbiditäten, den ungünstigen sozialen Variablen und der hohen Rate an Missbrauchs- und Abhängigkeitserkrankungen in der untersuchten Stichprobe lag (Rush, 2005). Explorative Analysen deuteten ferner darauf hin, dass das algorithmusgestützte Vorgehen gerade bei den schwer und den sehr schwer Erkrankten überlegen war.

3.2.3 Die STAR*D-Studie

Das STAR*D-Projekt (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression)⁸ (Fava et al., 2003b) wurde vom National Institute of Mental Health (NIMH) der USA finanziell gefördert und verglich zwischen 2001 und 2006 unterschiedliche Folgestrategien bei Nonrespondern auf eine initiale Antidepressiva-Monotherapie bei ambulant behandelten Patienten mit majorer Depression (Rush et al., 2004). Inzwischen sind aus diesem repräsentativen Forschungsprojekt über 105 Publikationen erschienen. Die Schlussergebnisse sind bereits publiziert (Rush et al., 2008; Rush, 2007; Rush et al., 2006a) und es erschien ein umfassender Überblicksartikel von Warden et al. (2007). Beteiligt waren 14 überwiegend universitäre Institutionen der USA, untersucht wurden ambulante depressive Patienten in einer angestrebten Zahl von 4000. Aufgabe des Projektes war die prospektive Erarbeitung optimaler Strategien zur Behandlung depressiver Patienten, die auf eine initiale medikamentöse Einstellung nicht ausreichend angesprochen hatten. Das Stufenschema sah innerhalb der vorgesehenen Ebenen (*levels*) – ausser der initialen Einstellung auf Citalopram – randomisierte Aufzweigungen in verschiedene Therapiegruppen vor, ähnlich wie das Berliner SSSTR jedoch inhaltlich verschieden. Eine vereinfachte Darstellung des Stufenschemas der STAR*D zeigt Abbildung 3.1 Seite 57. Patienten ohne ein adäquates Ansprechen wurden randomisiert einer Folgestrategie zugewiesen: Wechsel des Medikamentes oder verschiedenen Augmentationsmöglichkeiten. Die Outcome-Variablen umfassten Symptome, Funktion, Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen, Lebensqualität, Behandlungskosten und Zufriedenheit der Patienten. Überlegenheit einer der Folgestrategien bei Nonresponse auf die initiale Behandlung konnte nicht nachgewiesen werden (Rush et

⁸ <http://www.edc.pitt.edu/stard/> bzw. <http://www.star-d.org>

al., 2006b). Zu den Programmen (TMAP, STAR*D) gehören auch umfangreiche Schulungen von Ärzten, Patienten und Angehörigen. Ein wichtiger Unterschied zwischen den beiden US-amerikanischen Algorithmen ist die randomisierte Zuteilung zu parallelen Behandlungsgruppen bei der STAR*D-Studie, während beim TMAP in stärkerem Masse Präferenzen von Therapeuten und Patienten berücksichtigt wurden (Trivedi & Kleiber, 2001; Trivedi et al., 2006).

3.2.4 Weitere Algorithmusstudien

Katon und Kollegen (Katon et al., 1995) verglichen im Rahmen ihrer Studie erstmals eine leitliniengestützte Depressionsbehandlung mit der üblichen Behandlung im primärärztlichen Bereich. Neben der leitliniengestützten Behandlung wurde ein intensiviertes Versorgungsprinzip («collaborative care») verfolgt. Diese Studie, die zwischen 1999 und 2001 stattfand, zeigte einen Behandlungsvorteil für die Interventionsgruppe, wobei insbesondere Patienten mit einer majoren Depression von dem intensivierten Versorgungsprinzip profitierten. Die Intervention führte darüber hinaus bei den schwer depressiven Patienten zu einer grösseren Zufriedenheit mit der Behandlung und bei allen Patienten zu einer höheren Medikamentencompliance im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Auch eine Multicenterstudie (*Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment*, IMPACT, 1999 – 2001) im gerontopsychiatrischen Bereich zeigte eine höhere Wirksamkeit eines intensivierten Behandlungsmanagements (Psychoedukation und algorithmusgestützte Pharmakotherapie) im Vergleich zur üblichen Behandlung in einer primärärztlich behandelten Stichprobe. Gegenüber einer Responderrate von 45 % in der Interventionsgruppe lag diese in der Kontrollgruppe bei nur 19 % (OR = 3.45; p = 0.001) (Unützer et al., 2002). Ebenfalls speziell für geriatrisch ambulant behandelte Patienten wurde der PROSPECT-Algorithmus (*Prevention of Suicide in Primary Care Elderly – Collaborative Trial*) entwickelt, der ein intensiviertes Versorgungsprinzip umfasste (Alexopoulos et al., 2005). Neben Psychoedukation der Patienten und Angehörigen, die Überwachung der Compliance, die Erfassung und Behandlung von Nebenwirkungen u. a. war eine interpersonelle Psychotherapie bei Erfolglosigkeit oder Unverträglichkeit der Pharmakotherapie vorgesehen. Patienten der Interventionsgruppe zeigten auch in dieser Studie einen schnelleren Rückgang von Suizidgedanken und einen stärkeren Symptommrückgang. Zwei neuere Studien haben die Anwendbarkeit und Effektivität von Therapiealgorithmen in Genf (Bondolfi et al., 2006) und in den Niederlanden (Birkenhäger, van den Broek, Moleman & Bruijn, 2006) untersucht.

Therapiealgorithmen werden oft im Zusammenhang mit Disease Management Programmen bzw. intensivierten Versorgungsprogrammen untersucht, die neben einem Therapiealgorithmus beispielsweise Patienten- und Angehörigenpsychoedukation oder eine umfassende Patientenbetreuung durch verschiedene Professionen beinhalten. In einem systematischen Review, das 24 Studien umfasste, wurde der signifikante Vorteil solcher Programme bezüglich Symptomverbesserung, Patientenzufriedenheit und Compliance bestätigt, dies jedoch bei einem gleichen Anstieg der Kosten (Badamgarav et al., 2003).

Wie sich aus den Darstellungen ergibt, orientieren sich Stufenpläne zur Behandlung von (therapieresistenten) Depressionen mehr oder weniger übereinstimmend an folgenden Leitelementen:

- Eine Pseudo-Therapieresistenz, z. B. infolge unterlassener oder unregelmässiger Medikamenteneinnahme (Überprüfung z. B. durch Plasmaspiegelbestimmung) oder iatrogen (zu niedrige Dosierung, zu kurze Behandlungszeiten), muss erkannt und ausgeschaltet werden.
- Eine Therapieresistenz aufgrund psychosozialer Faktoren, einer organischen Ursache (internistische, neurologische Erkrankungen) oder psychische Komorbiditäten (Sucht, Persönlichkeitsstörungen, schizoaffektive Störung o. a.) muss erkannt und berücksichtigt werden.

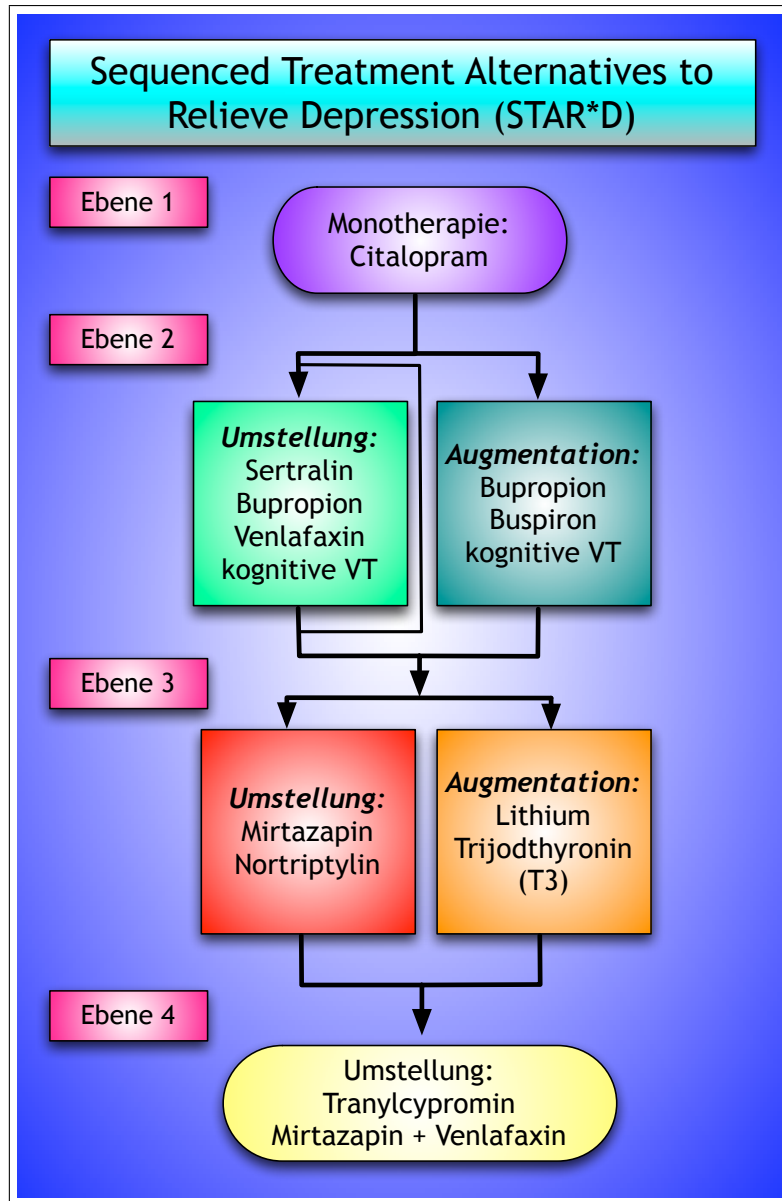


Abbildung 3.1: Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D), ein USA-weites Algorithmusprojekt zur Therapie der Major Depression. Ausgehend von einer Monotherapie mit Citalopram werden Kandidaten für die jeweils nächste Stufe randomisiert auf die entsprechenden Optionen verteilt; VT = Verhaltenstherapie (Mod. nach: Fava et al., 2003)

- Die erste Stufe kann eine z. B. einwöchige Medikamentenfreiheit (*wash-out*) sein, die mit Wachtherapie (Schlafentzugstherapie) überbrückt werden kann, danach (oder unmittelbar) wird eine medikamentöse Monotherapie eingeleitet.
- Die therapeutischen Schritte bewegen sich von «wissenschaftlich besser fundiert» zu «wissenschaftlich weniger fundiert» (Evidenzstufen A, B und C) (vgl. Trivedi & Kleiber, 2001); von «einfach» zu «komplex»; von «gut verträglich» zu «potentiell weniger verträglich»; von «niedrigpreisig» zu «kostenaufwendiger».
- Soweit keine fixe Medikation vorgesehen ist, werden Besonderheiten des klinischen Bildes z. B. angst-, zwangsgefärbte- bei der Wahl der Medikation (und ggf. Zusatzmedikation, z. B. Antipsychotikum bei Wahnsymptomatik) auf Evidenzbasis berücksichtigt.
- An definierten «Stationen» im Stufenverlauf wird die Diagnose überprüft.
- Jede Behandlungsstufe wird über eine definierte Zeit (i. d. R. 2 oder 3 Wochen) beibehalten. Am Ende jeder Behandlungsstufe (*critical decision point*) wird das Therapieergebnis mit Hilfe eines etablierten Beurteilungsinstrumentariums überprüft (Response, Partialresponse, Nonresponse) und anschliessend über das weitere Vorgehen entschieden (Beibehaltung der Therapie, Wechsel zur nächsten Stufe, Verifizierung der Diagnose o. a.).
- Das jeweils eingesetzte Medikament wird ausdosiert («Hochdosisbehandlung»), bei Kombinationen u. U. ebenfalls bis zur jeweils empfohlenen Höchstdosis.
- Bei Wechsel (*switch*) bzw. bei Kombinationen werden «alternative» bzw. «komplementäre» Strategien verfolgt («noradrenerg» – «serotonerg»; Wirkprinzip der Wiederaufnahmehemmung – Wirkprinzip der MAO-Hemmung – Wirkprinzip der präsynaptischen Auto-/Heterorezeptorblockade), unter Beachtung der Verträglichkeit.
- Bei Teilresponse (Partialresponse) wird versucht, den erreichten Teilerfolg durch Augmentations- oder durch Kombination mit einem «komplementären» Medikament (z. B. «noradrenerg» – «serotonerg») weiter zu verbessern, statt die erreichte Besserung durch Wechsel auf ein anderes Medikament möglicherweise zu gefährden.
- Ein Wechsel auf ein anderes Medikament bietet sich eher bei Nonresponse auf ein (hochdosiertes) Medikament an, aber auch hier kann eine «komplementäre» Kombination sinnvoll sein.
- Bleibt das medikamentöse Stufenprogramm ohne den gewünschten Erfolg, schliesst sich i. d. R. die Elektrokonvulsionstherapie an.

Offenkundige Vorteile eines standardisierten Stufenvorgehens sind:

- Es werden keine relevanten Behandlungsoptionen übersehen.
- «Pseudoresistenzen» durch Unterdosierung und zu kurz dauernde Einnahme eines Medikamentes werden vermieden.
- Es wird «rational» und systematisch im Sinne der oben genannten Schritte (wissenschaftlich fundiert, patientengerecht, kostenbewusst) therapiert.

Den Vorteilen, die von der Einführung von Therapiealgorithmen und -leitlinien erwartet werden, stehen jedoch auch Risiken gegenüber (Linden, 2004a), wie beispielsweise mangelnde empirische Evidenz,

Expertenbias in der Formulierung der Algorithmen, Schwierigkeiten bei der Umsetzung im klinischen Alltag sowie die falsche Anwendung der Algorithmen (Rush et al., 1999b).

Michael Linden, der auch am Berliner Algorithmusprojekt beteiligt war, äussert sich in wissenschaftlicher Scharfsinnigkeit kritisch bezüglich Leitlinienbehandlungen:

«Leitlinien sollen zu einer Verbesserung der Qualität ärztlichen Handelns führen. Im Gegensatz zu Lehrbüchern und Übersichtsarbeiten, die Fachwissen vermitteln, sollen Leitlinien Vorgaben für ärztliches Handeln machen. Bezieht man sich auf grundlagenwissenschaftliche Modelle zur Erklärung ärztlicher Entscheidungen wie zum Beispiel die Handlungstheorie und auf empirische Studien zur Wirksamkeit von Leitlinien, dann ergeben sich Zweifel daran, ob Leitlinien ihr Ziel tatsächlich erreichen oder ob sie nicht sogar zu einer Qualitätsminderung ärztlichen Tuns führen. [...] Daraus folgt, dass in kontrollierten Studien empirisch zu prüfen ist, ob leitlinienexponierte Ärzte im Vergleich zu leitliniennativen Ärzten bessere oder schlechtere Behandlungsergebnisse erzielen. Nur solche Leitlinien sollten als evidenzbasiert gelten, für die eine positive Wirkung empirisch belegt ist (Linden, 2005, S. 249).»⁹

Zwei Untersuchungen am Beispiel der Depression sprechen für seine These (Linden & Schotte, 2007; Linden, Westram, Schmidt & Haag, 2008). Aber auch Weinmann und Kollegen (Weinmann, Koesters & Becker, 2007) untersuchten kürzlich in einem Review den Einfluss der Implementierung von psychiatrischen Leitlinien hinsichtlich Behandlungsergebnis und kamen nach einer systematischen Analyse von 18 sowohl randomisierten kontrollierten Studien als auch nicht-randomisierten und quasi-experimentellen Studien zum Schluss, dass die Effekte auf das Behandlungsergebnis von Patienten nur mässig und zeitlich beschränkt waren.

Medizinische Diagnostik und Therapie ist ein kooperativer Problemlöseprozess zwischen Arzt und Patient (Linden & Kiermeier, 2004b) und im Einzelfall mag es auch notwendig sein, die Vorgaben eines Algorithmus mit den individuellen Bedürfnissen des Patienten abzustimmen. Allerdings entsteht selbst in den Fällen, in denen von Algorithmusvorgaben abgewichen wird, durch die Notwendigkeit der stichhaltigen Begründung und der Entwicklung von Alternativstrategien ein expliziter medizinischer Entscheidungsprozess, der zur Qualitätssicherung in der Behandlung beitragen kann (Linden et al., 1994). Hanfried Helmchen sieht keine Gegensätze zwischen Individualisierung und Standardisierung, denn seiner Meinung nach bedarf es in der Behandlung von Patienten stets beides. Er zeigt weiter auf, inwieweit nicht nur Individualisierung unverzichtbar und Standardisierung unvermeidlich sind und behauptet:

«Denn die mit der Individualisierung auch verbundene Risiken unreflektierter Subjektivität, unverbindlicher Beliebigkeit, unzureichender Qualität und unangemessener Kosten sollen durch qualitätssichernde Standards kontrolliert werden, ebenso wie umgekehrt auch Standards, deren Rigidität und Orientierung am <Typischen> den Besonderheiten des individuellen Falles nicht gerecht werden können, durch Individualisierung optimiert werden müssen (Helmchen, 2005, S. 3).»

Eine konsequente Schulung und anfängliche Supervision sind entscheidend für die erfolgreiche Implementierung von Therapiealgorithmen in der klinischen Praxis (Adli, Bauer & Rush, 2006). Neben der Schaffung der entsprechenden institutionellen Voraussetzungen müssen mögliche mangelnde Kenntnisse der Algorithmen, Vorbehalte gegenüber der Angemessenheit und Sicherheit von Algorithmen sowie

⁹ Siehe auch Vortrag des Autors anlässlich des DGPPN-Kongresses 2008 in Berlin am Pro und Contra Symposium «Verwendung von Leitlinien».

Zweifel bezüglich der eigenen Fähigkeiten oder Kapazitäten in der Anwendung auf Seiten der Anwender abgebaut werden, um deren Einsatz sicherzustellen. Die Einbindung der behandelnden Ärzte ist m. E. für die erfolgreiche Umsetzung von Algorithmen das Wichtigste. Dabei muss bei den Ärzten eine intensive Aufklärungsarbeit geleistet werden. Auf Seiten der Patienten kann dagegen die Information über das strukturierte, stufenweise Behandlungskonzept bei mangelndem Erfolg oder starken Nebenwirkungen erheblich zu mehr Sicherheit und Vertrauen beitragen.

Ein antidepressiver Algorithmus ist kein neuartiges Behandlungsprinzip; er bietet den Rahmen, in dem bereits verfügbare Therapieoptionen bestmöglich zur Anwendung kommen können. Dies impliziert zum einen, dass es sich nicht um ein starres Schema handelt und handeln kann, sondern dass der Algorithmus (in Grenzen) offen ist für individuelle Adaptationen, seien es die Erfordernisse des einzelnen «Falles» oder die Erfahrungen, auch die «Experimentierfreude» des Therapeuten.

Die STAR*D-Studien um A. John Rush (Rush et al., 2008) sowie das Berliner Algorithmusprojekt um Mazda Adli (Adli et al., 2006) an der Charité in Berlin konnten die Überlegenheit eines algorithmusgestützten Vorgehens belegen. Jedoch bedarf es noch weiterer Forschungsbemühungen in diese Richtung um gesichertes Wissen auf diesem Gebiet zu erlangen. Die Zürcher Stufenplanstudie leistet hierzu einen wichtigen Beitrag. Denn ob der Algorithmus tatsächlich Vorteile bezüglich Effizienz (günstiges Verhältnis von Therapieaufwand [auch zeitlich, kostenmässig] und Therapieergebnis) und Effektivität (angestrebter Therapieerfolg) bietet – wie die Plausibilität nahe legt –, wird nach Auswertung weiterer solcher Forschungsprogramme verlässlicher beurteilt werden können.

3.3 Zwischen Standardisierung und Individualisierung: Die Zürcher Stufenplanstudie

Remission stellt das zentrale Therapieziel der Depressionsbehandlung dar, insbesondere aufgrund des damit verbundenen höheren Funktionsniveaus und der besseren Langzeitprognose (Judd, Akiskal & Paulus, 1997; Rush et al., 2006a). Trotz fortlaufender Verbesserung der Behandlungsalternativen für depressive Erkrankungen und Fortschritte in der Pharmakotherapie erreicht jedoch nach wie vor ein beträchtlicher Anteil der Patienten nach initialer medikamentöser Behandlung keine Remission (Paykel et al., 1995). Als wichtiger Grund für Therapieresistenz und lange Krankenhausverweildauer trotz antidepressiver Behandlung wird eine inadäquate Behandlungsdurchführung mit häufig wahllos aneinander gereihten und unkontrolliert oder inadäquat vorgenommenen antidepressiven Therapien vermutet (Adli et al., 2003). Auch die geriatrischen Depressionen, die sog. «Late-life-Depressionen», werden nicht nur unterdiagnostiziert und unterbehandelt, sondern weisen darüber hinaus ein hohes Risiko für Chronifizierung, inkomplette Remission und Pflegebedürftigkeit auf (Blazer, 2000; Alexopoulos, 2001; Alexopoulos et al., 2005; Mitchell & Subramaniam, 2005). So erzielen weniger als 50 % der behandelten Patienten nach Behandlung mit einem Antidepressivum eine Remission und die Mehrzahl der Patienten leidet an Residualsymptomen – diese wiederum sind als Risikofaktor für das Wiederauftreten der depressiven Episode gut charakterisiert (Spijker et al., 2002; Merikangas et al., 2003). Es existieren zudem Hinweise, dass die Dauer einer nicht erfolgreichen Behandlung bzw. die Zeit bis zum therapeutischen Ansprechen auf eine antidepressive Behandlung mit der Langzeitprognose negativ korreliert sind (Salzman, Wong & Wright, 2002). Ein Ansatzpunkt zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse liegt in der Optimierung des Therapieprozesses durch die Anwendung von Therapiealgorithmen. Eine solche Optimierung der Behandlungsdurchführung und verbesserte Therapiealgorithmen werden daher zunehmend als ein wichtiges Instrument zur Prävention und Überwindung von Therapieresistenz erkannt (Rush et al., 2004). Die Ergebnisse der «Berliner Algorithmusstudie» (Bauer et al., 2009; Adli et al., 2003) zeigen, dass nach Stufenplan behandelte Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant weniger neuroleptische Dosen und Kombinationsbehandlungen erhalten, bei diesen signifikant weniger thera-

apeutische Strategiewechsel erfolgen und dass bei kürzerer Behandlungsdauer die Remissionsraten höher und andauernder sind und daher auf ein niedrigeres Mass an Therapieresistenz geschlossen werden kann (Adli et al., 2006, 2005a). Im Rahmen der Zürcher Stufenplanstudie wurde die algorithmusgestützte Depressionsbehandlung im Vergleich zur üblichen Therapie nach freier Arztentscheidung einer Evaluation unterzogen. Durch einen systematisierten Behandlungsablauf soll der extrem hohen Varianz und Wechselhaftigkeit in der antidepressiven Behandlung, die im Verdacht steht eine Kardinalursache für die Entstehung von therapieresistenten Verläufen zu sein, entgegengewirkt werden. Bisherige Leitlinien von hohem Evidenzgrad sind in ihren Einzelschritten zwar evidenzbasiert, es besteht derzeit jedoch keine Evidenz für die Überlegenheit eines gesamten leitlinien- oder algorithmusgestützten sequentiellen Therapieprozesses. Zu den dringlichen Themen der medizinischen Grundlagenforschung gehört heute das Problem der «therapeutischen Entscheidungsfindung» und in diesem Zusammenhang die Klärung des Verhältnisses von standardisierten zu individuellen, am Einzelfall orientierten Behandlungsprozessen sowie die Charakterisierung von Prädiktoren für ein mögliches Therapieansprechen. Die inadäquate Behandlung von depressiven Episoden im höheren Lebensalter ist ein eindrückliches Beispiel für die negativen Konsequenzen mangelnder Strategiesicherheit, gerade auch bei pharmakotherapeutischer Herangehensweise. Im Rahmen der Zürcher Stufenplanstudie sollte daher ein Therapiealgorithmus einer experimentellen Testung unterzogen werden, um zu prüfen, bis zu welchem Grad ärztliche Entscheidungsprozesse präskriptiv standardisierbar sind und welche Konsequenzen für den Therapieprozess und das Behandlungsergebnis daraus resultieren.

4 Fragestellungen und Hypothesen der Stufenplanstudie

In der Zürcher Stufenplanstudie wurde der Vergleich eines systematischen Therapiesalgorithmus mit der Standardbehandlung nach freiem klinischem Ermessen bei stationären Patienten mit einer depressiven Episode analysiert. Die Hypothese war, dass ein systematischer Behandlungsalgorithmus (Stufenplan) der weniger strukturierten Behandlung nach üblicher klinischer Praxis hinsichtlich Wirksamkeit (*efficacy*), Verträglichkeit (*tolerability*) und Kosten-Nutzen-Effizienz *efficiency* überlegen ist. Durch die Einführung eines solchen systematischen Behandlungsalgorithmus kann Therapieresistenz und/oder mangelndes Ansprechen auf Therapie vermieden werden. Auch eine standardisierte Lithium-Augmentation sollte der Augmentation nach freiem klinischem Ermessen (z. B. weitere Hochdosierung des Antidepressivums in Monotherapie oder Umsetzen auf ein anderes Antidepressivum) hinsichtlich der Zeit bis zur Remission überlegen sein. Das primäre Messinstrument zur Beurteilung der Effektivität der verschiedenen Behandlungsgruppen war die HAMD₂₁-Skala. Die Differenz des Endpunktwertes (Remission) zum Ausgangswert (Studienbeginn) auf den jeweiligen Skalen galt als Variable für die Effektivitätsanalyse. Im Rahmen der Auswertung wurde zwischen Remission (z. B. HAMD₂₁ ≤ 8) und Response (z. B. HAMD > 50 %-Reduktion der Baseline) unterschieden. Als primäres Outcome-Kriterium galt die Zeit bis zum Eintritt der Remission bzw. bis zum Eintritt der Response. Daraus lassen sich folgende Fragestellungen und Hypothesen ableiten, die wiederum als primäre Outcomes (Frage 1-3) und sekundäre Outcomes (Frage 4-5) klassifiziert werden können:

Frage 1: Ist die algorithmusgestützte Depressionsbehandlung nach Stufenplan (Experimentalgruppe) der Standardbehandlung nach freiem ärztlichem Ermessen (Kontrollgruppe) hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Remission bzw. Response überlegen (Frage nach der Wirksamkeit/Effektivität)? Und wie verhalten sich die Dropout-Rate und Compliance in beiden Behandlungsgruppen?

- H₀: Es besteht kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Und die Dropout-Raten/ Compliance unterscheiden sich in beiden Gruppen nicht.
- H₁: Die algorithmusgestützte Depressionsbehandlung nach Stufenplan ist hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Remission bzw. Response der Standardbehandlung überlegen, d. h. zwischen beiden Gruppen besteht ein Unterschied. Und die beiden Gruppen verhalten sich auch bezüglich Dropout-Rate/Compliance unterschiedlich, wobei in der Experimentalgruppe weniger Dropout zu verzeichnen sind.

Frage 2: Unterscheiden sich beide Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Zeitverläufe (Messwiederholungen)? Und besteht grundsätzlich ein allgemeiner Symptommrückgang hinsichtlich der Veränderungsmasse (z. B. HAMD₂₁, BDI, HAMA, PAS_F, STAI, SCL-90-R etc.) über die Zeit?

- H₀: Die beiden Gruppen unterscheiden sich bezüglich ihrer Zeitverläufe nicht voneinander und es gibt keine allgemeine Besserung hinsichtlich der Angst- und Depressionssymptomatik im Zeitverlauf.
- H₁: Die Gruppen unterscheiden sich bezüglich ihrer Zeitverläufe voneinander und es gibt eine allgemeine Veränderung bezüglich der Symptomausmasse (Schwere der Angst- und Depressionssymptomatik, psychische Beeinträchtigung etc.) über die Zeit.

Frage 3: Unterscheiden sich beide Behandlungsgruppen hinsichtlich verschiedener symptomatischer und psychologischer Veränderungsmasse (Standardbatterie: z. B Fragebogen zur Lebenszufrie-

denheit (FLZ), Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand (SF-36), Inkongruenzfragebogen (INK) etc.) im Prä-Post-Vergleich? Und lassen sich daraus unterschiedliche Prädiktoren für ein therapeutisches Ansprechen in beiden Gruppen erkennen?

- H_0 : Im Prä-Post-Vergleich besteht kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Und es lassen sich keine Prädiktoren für ein besseres therapeutisches Ansprechen der einen Gruppe erkennen.
- H_1 : Im Prä-Post-Vergleich besteht ein Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der erhobenen Outcome-Variablen (Standardbatterie). Und daraus lassen sich Prädiktoren für ein besseres Ansprechen in der Experimentalgruppe ableiten.

Frage 4: Wie verhalten sich beide Gruppen bezüglich der Verträglichkeit, d. h. Häufigkeit berichteter Nebenwirkungen (UKU-Nebenwirkungsskala) (Frage nach der Tolerabilität)? Gibt es einen Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen mit den Studien-Dropouts?

- H_0 : Beide Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich berichteter Nebenwirkungen nicht voneinander. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen Nebenwirkungen und Dropout-Rate.
- H_1 : Die Experimentalgruppe unterscheidet sich positiv von der Kontrollgruppe hinsichtlich der berichteten Nebenwirkungen. Es besteht ein Zusammenhang mit den Dropout-Fällen, d. h. Patienten mit weniger Nebenwirkungen (Experimentalgruppe) werden weniger zu Dropouts.

Frage 5: Unterscheiden sich beide Studiengruppen hinsichtlich des Medikamentenkonsums bis zum Zeitpunkt der ersten Remission sowohl in der Gesamtmenge als auch Anzahl eingenommener Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine, Hypnotika und pflanzlicher Sedativa? Gibt es Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit an Therapieumstellungen (*switches*)?

- H_0 : Bezüglich des Medikamentenkonsums (Kategorien: Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine und pflanzliche Sedative) gibt es zwischen beiden Gruppen keinen Unterschied in der eingenommen Menge und Anzahl.
- H_1 : Die Experimentalgruppe braucht bis zur Remission in Menge und Anzahl weniger Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine und pflanzliche Sedativa. Die Experimentalgruppe weist im Vergleich zur Kontrollgruppe auch weniger Medikamentenwechsel auf (*switches*).

Mit den Erhebungsdaten der Zürcher Stufenplanstudie werden aktuell zusätzliche Fragestellungen im Rahmen von drei weiteren Teilstudien analysiert, die in dieser Arbeit nicht weiter aufgeführt werden sollen, da deren Auswertungen z. T. noch ausstehen. Es handelt sich dabei um folgende Untersuchungen:

Gesundheitsökonomische Evaluation: Die direkten und indirekten Kosten beider Behandlungsgruppen werden im Rahmen einer gesundheitsökonomischen Evaluation untersucht (Frage der Kosten-Nutzen-Effizienz bzw. Rentabilität)¹ (Schöffski & Graf v. d. Schulenburg, 2007).

Angstsymptome bei Depression: Um die Beziehung zwischen dem Ausmass der Angstsymptome bei Depressiven und das Ansprechen auf die Behandlung zu untersuchen, werden die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit einer ängstlichen vs. nicht-ängstlichen Depression miteinander verglichen. Es gibt Hinweise, dass je stärker die Angst- und Somatisierungs-Symptomatik bei Beginn einer Behandlung mit Psychopharmaka ist, desto schlechter sprechen die Patienten auf die

¹ s. Lizenzatsarbeit von Michelle Böhm.

Behandlung an (Fava et al., 2008). Es wird untersucht, ob die Stärke der Angst- und Somatisierungssymptome bei Behandlungsbeginn den Zeitpunkt bei dem erstmals eine Remission bzw. Response stattfindet, beeinflusst.²

Genetische Untersuchung: Um Prädiktoren für ein therapeutisches Ansprechen charakterisieren zu können, wird im Rahmen der Zürcher Stufenplanstudie auch die Bestimmung des FKBP5-Polymorphismus (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) untersucht (Binder et al., 2004) (vgl. Kapitel 2.3.2 Seite 27). Die Charakterisierung genetischer Prädiktoren, die eine sofortige zielgerichtete Behandlung ermöglichen könnten, würde ein wesentlicher Erkenntnisgewinn bedeuten (Berton & Nestler, 2006; Risch, 2000). In diese Teilstudie werden Patienten eingeschlossen, die an der Stufenplanbehandlung teilgenommen und zusätzlich ihr Einverständnis für genetische Untersuchungen nochmals separat erteilt hatten. Solche zusätzlichen Untersuchungen finden in der psychiatrischen Genetik zunehmend Verwendung, da sie eine Klassifikation in möglicherweise pathogenetisch relevante Untergruppen erlaubt, was durch bisherige kategoriale Konsensus-Diagnosekriterien (z. B. ICD-10, DSM-IV) nicht gewährleistet ist (Kirchheiner, Sasse & Brockmüller, 2005).³

² s. Lizentiatsarbeit von Andreas Zumstein.

³ Die Auswertung dieser Teilstudie wird in Kooperation mit Julia Kirchheiner am Institut für Naturheilkunde und klinische Pharmakologie des Universitätsklinikum Ulm und Mazda Adli an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Proben werden mit anderen Analysen zusammengefügt und von Carina Rampp an der Charité ausgewertet.

5 Methodik der Stufenplanstudie

In den folgenden Kapiteln möchte ich auf das Studiendesign der Zürcher Stufenplanstudie (s. Kapitel 5.1 Seite 65) und die verwendete Messinstrumente (s. Kapitel 5.2 Seite 73) näher eingehen. Zum Schluss werde ich in Kapitel 5.3 Seite 86 die statistischen Methoden erläutern.

5.1 Untersuchungsdesign

In diesem Kapitel möchte ich das Studiendesign der Zürcher Stufenplanstudie beschreiben, dabei halte ich mich an unser eigenes internes Studienprotokoll und an das überarbeitete CONSORT Statement (*Consolidated Standards of Reporting Trials*, CONSORT)¹ und dessen Empfehlungen zur Beschreibung der Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT) (Altman et al., 2001; Moher, Schulz & Altman, 2001).

5.1.1 Setting und Probanden

Die Studie wurde durch die zuständige Kantonale Ethikkommission (KEK) bewilligt.² Alle mittels standardisierten Erhebungsbögen dokumentierten Informationen wurden vertraulich behandelt. Deren Auswertung erfolgte anonymisiert. Es wurde weder ein neues noch ein zugelassenes Arzneimittel mit einem anderen verglichen, sondern zwei verschiedene Therapieverfahren geprüft. Es waren auch keine nennenswerten Risiken/ Nebenwirkungen, die über diejenigen der ohnehin notwendigen medikamentösen Behandlung hinausgehen zu erwarten. Dennoch wurde für jeden Patienten aus gesetzlicher Verpflichtung ein Versicherungsschutz³ abgeschlossen.

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Jeder einzuschliessende Patient wurde zunächst über die Studie aufgeklärt. Anschliessend wurde ihm eine Patienteninformationsbroschüre ausgehändigt und er musste sein Einverständnis zur Teilnahme schriftlich bekunden. Hierbei musste der Patient die Einverständniserklärung nicht nur eigenhändig unterschreiben, sondern auch das Datum eigenhändig eintragen. Ein Exemplar der unterschriebenen Einverständniserklärung verblieb beim Patienten. Die Aufklärung sowie die Einholung des schriftlichen Einverständnisses erfolgte durch verschiedene geschulte Mitarbeiter des Projektes.

Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden Patienten mit folgenden depressiven Erkrankungen nach ICD-10 (Dilling et al., 2005) in die Studie eingeschlossen:

¹ Das CONSORT Statement – gemeinsame Standards für die Beschreibung randomisierter kontrollierter Studien – wurde Mitte der 90er Jahre von einer internationalen Gruppe bestehend aus klinischen Forschern, Statistikern, Epidemiologen und Herausgebern aus dem biomedizinischen Bereich entwickelt (Moher, Schulz & Altman, 2004).

² Kantonale Ethikkommission Zürich, Spezialisierte Unterkommission (SPUK): Psychiatrie, Neurologie, Neurochirurgie. Homepage: <http://www.swissethics.ch>.

³ Für den Fall einer studienbedingten Schädigung waren die Patienten bei der Zürich Versicherungs-Gesellschaft (Vertragsnummer 9.723.614) versichert.

- **Depressive Episode** ohne oder mit psychotischen Symptomen (F32.0, F32.1, F32.2, F32.3, F32.8 und F32.9).
- **Rezidivierende depressive Störung** ohne oder mit psychotischen Symptomen (F33.0, F33.1, F33.2, F33.3, F33.8, F33.9).

Darüber hinaus mussten die Patienten in der Hamilton Depression Scale (HAMD) > 15 Punkte aufweisen, zwischen 18 und 80 Jahre alt sein und die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie überreicht haben. In jedem Fall musste bei den Patienten die Einwilligungsfähigkeit vorhanden sein und ein *Mini Mental State* (MMS) von > 26 Punkte erreicht worden sein. Der internistische, neurologische Status sowie das aktuelle EKG sollten ohne relevanten pathologischen Befunde sein. In Tabelle 5.1 Seite 66 sind die Einschlussdiagnosen nach ICD-10 aufgeführt. Als Ausschlusskriterien galten folgende

DIAGNOSEN	ICD-10 CODE
Depressive Episode	
- <i>Leichte depressive Episode</i>	F32.0
- <i>Mittelgradige depressive Episode</i>	F32.1
- <i>Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome</i>	F32.2
- <i>Schwere depressive Episode mit psychotische Symptome</i>	F32.3
- <i>Sonstige depressive Episode</i>	F32.8
- <i>Depressive Episode, nicht näher bezeichnet</i>	F32.9
Rezidivierende depressive Episode	
- <i>Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode</i>	F33.0
- <i>Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode</i>	F33.1
- <i>Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotischen Symptome</i>	F33.2
- <i>Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptome</i>	F33.3
- <i>Sonstige rezidivierende depressive Störung</i>	F33.8
- <i>Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet</i>	F33.9

Tabelle 5.1: Einschlussdiagnosen nach ICD-10

Merkmale:

- Bipolare affektive Störung.
- Verdacht auf organisch begründete Depression.
- Schwangerschaft/Stillzeit.
- Vorbestehende Phasenprophylaxe, die nicht abgesetzt werden darf.
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit.
- Spezielle Merkmale (z. B. schwere internistische Zusatzerkrankungen), die eine individuelle Therapie notwendig machen.
- Gerichtliche Unterbringung.

Als Abbruchkriterien galten der Widerruf der Teilnahme, welcher jederzeit möglich war, und eine Verschlechterung der depressiven Episode, welche bei akuter Suizidalität, Stupor, Nahrungs- und/oder Flüssigkeitsverweigerung direkt zu einer Elektrokrampftherapie (EKT)⁴ führen konnte.

Randomisierung

Alle Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und die Einverständniserklärung unterschrieben hatten, wurden zufällig entweder der Experimentalgruppe (*Standard stepwise drug treatment regimen*, SSTR) oder der Kontrollgruppe (*Treatment as usual*, TAU) zugewiesen. Die Zürcher Stufenplanstudie strebte eine Stichprobengrösse von 100 Patienten an, so dass mit 30 Dropouts je 35 Patienten pro Studienarm aufgenommen werden konnten. Um eine randomisierte Zuweisung auf beide Behandlungsgruppen zu vollziehen, wurde ein Randomisierungsverfahren eingesetzt. Hiermit wurden mittels eines Zufallsgenerators Zahlen generiert, die die Gruppenzugehörigkeit eines Studienpatienten festlegten.⁵ Diese Zufallszahlen wurden in undurchsichtigen verschlossenen durchnummerierten Umschlägen in der Klinikapotheke aufbewahrt. Die Randomisierung hatte spätestens am ersten Tag nach stationärer Aufnahme zu erfolgen, damit die Patienten medikationsfrei in die Studie aufgenommen werden konnten bzw. die Absetzperiode begonnen werden konnte. Das Öffnen der Umschläge erfolgte in der Reihenfolge der vorgegebenen Nummerierung. Die verbindliche Gruppenzuweisung wurde nach dem Öffnen des Umschlages weder dem behandelnden Arzt noch der Raterperson mitgeteilt. Allein der zuständige Studienarzt erfuhr die Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten. Im Rahmen des Studienprojekts wurde eine Telefon-Hotline eingerichtet, an die sich die Teilnehmer aber auch Studienärzte bei Fragen und Problemen jederzeit wenden konnten.

5.1.2 Behandlungsstufenplan

An dieser Stelle möchten wir kurz den Behandlungsstufenplan (s. Abbildung 5.1 Seite 70) erläutern. Es handelte sich jeweils um eine zweiarmige, randomisierte, offene Studie. Überprüft wurden unterschiedliche Vorgehensweisen in Abhängigkeit von der Heuristik eines systematischen Stufenplanalgorithmus im Vergleich zur Standardbehandlung nach freiem klinischem Ermessen bei stationären depressiven Patienten. Der Stufenplanalgorithmus umfasste maximal 18 Wochen und gibt zwei unterschiedliche Therapiepläne vor, die sich im Vorgehen im Falle einer Therapieresistenz bei einer sechswöchigen Antidepressiva-Monotherapie unterscheiden. Die einzelnen Schritte sind evidenzbasiert und insbesondere auch bei geriatrischen Patienten in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit gut belegt. In der Zürcher Stufenplanstudie konnten maximal vier Therapiestufen durchlaufen werden, wobei ein Wechsel in die nächstfolgende Stufe zu vorgeschriebenen Zeitpunkten bei Nichtansprechen auf die Behandlung in der vorgehenden Stufe zu erfolgen hatte. Für Patienten der Experimentalgruppe war die Weiterbehandlung gemäss Stufenplanalgorithmus entsprechend dem HAMD₂₁-Score festgelegt. Hier wurden drei verschiedene Formen des Ansprechens auf die Behandlung unterschieden: Remission, Partialremission und Nonresponse. Für die Definition des therapeutischen Ansprechens (s. Abbildung 5.2 Seite 71) galten folgende Regeln:

Therapieerfolg (Remission): Bedeutete ein $\text{HAMD}_{21} \leq 8$ bei mindestens zwei Messzeitpunkten im Abstand von zwei Wochen. Als Remissionszeitpunkt galt dann der Zeitpunkt des ersten (bestätigten) Erfolgsratings. Nach Erreichen einer Remission (und erfolgtem Bestätigungsrating) gilt

⁴ Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) stand in unserem Algorithmus auf der letzten Stufe und wurde nicht appliziert.

⁵ Die Zufallszahlen wurde mit dem Zufallsgenerator «Research Randomizer» ermittelt, welcher online unter <http://www.randomizer.org> abgerufen werden kann (Urbaniak, Plous & Lestik, 2009).

der Patient als vollständig remittiert und die Algorithmusstudie als beendet. Wenn der Patient vorher entlassen wurde, galt das Entlassungsrating als Bestätigungsrating. Notfalls wurde die Befragung auch telefonisch eingeholt.

Therapieerfolg (Partialremission): Bedeutete eine Abnahme um mindestens 8 Punkte oder um mindestens 30 % ($\text{HAMD}_{21} > 8$) gegenüber dem HAMD_{21} -Score vor Beginn der jeweiligen Stufe. In diesem Fall wurde die jeweilige Behandlungsstufe um zwei Wochen verlängert. In 14 Tagen erfolgte dann das nächste reguläre Rating. Zeigte der Patient aber erneut eine Partialremission im Vergleich zum Vorrating war eine weitere Verlängerung nicht nochmals möglich. Eine Stufenverlängerung war nämlich nur einmal möglich. Dies sollte verhindern, dass ein Patient bei anhaltendem Therapieerfolg zu lange in einer Stufe blieb.

Therapiemisserfolg (Nonresponse): Bedeutete eine Abnahme des HAMD_{21} -Scores um weniger als 8 Punkte ($\text{HAMD}_{21} > 8$) nach Durchlaufen einer Therapiestufe. Der Patient trat in die nächste Behandlungsstufe ein.

Rückfall nach einmalig erreichtem Remissionsscore: Liess sich im Bestätigungsrating zwei Wochen nach erstmalig festgestellter Remission, diese nicht bestätigen ($\text{HAMD}_{21} > 8$), so war das weitere Vorgehen wiederum vom HAMD_{21} -Score abhängig: Bei einem HAMD_{21} zwischen 10 und 14 wurde die jeweilige Behandlungsstufe um 14 Tage verlängert, d. h. die Therapie blieb für diesen Zeitraum unverändert. Auch hier galt wieder, dass dieselbe Stufe nur einmal verlängert werden durfte. Bei einem $\text{HAMD}_{21} \geq 15$ kam der Patient in die nächstfolgende Stufe.

Nach initialer Nonresponse auf die antidepressive Medikation mit Escitalopram oder Venlafaxin⁶ in vorgegebener Dosis (s. Tabelle 5.3 Seite 71) sah der Stufenplan eine Lithiumaugmentationsbehandlung mit klinisch üblichen Alternativstrategien beim Vorliegen einer Kontraindikation für Lithium (z. B. schwere Nierenfunktionsstörung, schwere Herz-Kreislaufkrankungen, Störungen des Natriumhaushaltes, M. Addison) vor. Nachfolgend sollen die einzelnen Stufen genauer beschrieben werden:

Vorstufe: In der drei-tägigen Wash-out-Phase wurde die psychotrope (unwirksame) Vormedikation in Abhängigkeit von der Art und Zeitdauer der Vorbehandlung ausgeschlichen. Bei fehlender psychotroper Vormedikation traten die Patienten direkt in die Antidepressiva-Monotherapie-Stufe ein.

Stufe I: In der ersten Stufe wurde über einen Zeitraum von sechs Wochen entweder Escitalopram (Ciprallex®) oder Venlafaxin (Efexor®) verabreicht. Die Auswahl der genannten Substanzen war frei und geschah nach klinischem Ermessen (z. B. Vorerfahrung mit einer bestimmten Substanz, Nebenwirkungsprofil, Verträglichkeit, Wechselwirkungen, somatische Begleiterkrankungen). Die Aufdosierung der Präparate folgte fest vorgegebenen Regeln (s. Tabelle 5.3 Seite 71). Die maximale Zieldosis für Escitalopram wurde auf 20 mg/d und für Venlafaxin auf 225 mg/d festgelegt und sollte spätestens am Tag 28, d. h. nach vier Wochen erreicht sein. Wurde in dieser Stufe wegen Unverträglichkeit auf das andere Antidepressivum umgestellt, so begann der Algorithmus ab

⁶ Als Monotherapie in der ersten Behandlungsstufe wurden zwei Antidepressiva mit einem unterschiedlichen pharmakologischen Profil verwendet. Escitalopram (Ciprallex®) ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und das S-Enantiomer des razematischen Gemisches Citalopram (RS-Citalopram), welches bezüglich seiner Verträglichkeit und aufgrund der hierdurch möglichen niedrigeren Dosierung ein noch günstigeres Nebenwirkungsprofil sowie ein nur minimales Interaktionspotential aufweist (J. R. I. Davidson & Bose, 2005; Murdoch & Keam, 2005). Venlafaxin (Efexor®) ist ein selektiver Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Selektiver Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer mit dualem Wirkprinzip (Berton & Nestler, 2006).

Ansetzen des neuen Medikamentes von vorn. Die Zeitberechnung erfolgte dann ab dem nächsten regulären Ratingtermin der Basisstudie.

Stufe II: In der zweiten Stufe erfolgte zusätzlich zur bestehenden Antidepressiva-Medikation eine Augmentation mit Lithium (Zeitraum von 4 Wochen) (s. Tabelle 5.2 Seite 69). Bei Auftreten von Unverträglichkeiten (z. B. serotonergen Nebenwirkungen, starker Tremor etc.) war eine Dosisanpassung des Antidepressivums nach vorheriger Dokumentation möglich. Zu Beginn der Lithiumabgabe wurde die Nierenfunktion über die Bestimmung der Kreatininclearance geprüft. Bei vorliegender Kontraindikation für Lithium und einer depressiven Episode ohne wahnhaft Symptomatik konnte anstelle von Lithium mit den Antipsychotika Quetiapin oder Aripiprazol augmentiert werden (vgl. Abbildung 5.1 Seite 70). Bei vorliegender Kontraindikation für Lithium und einer depressiven Episode mit wahnhafter Symptomatik (diese Patienten erhalten in der Regel bereits ein Antipsychotikum) erfolgte dagegen die Weiterbehandlung anstelle der Antidepressiva Escitalopram oder Venlafaxin mit Nortriptylin (s. Aufdosierungsschema Nortriptylin I in Tabelle 5.3 Seite 71).

Stufe III: In der dritten Stufe erfolgte eine Zusatzaugmentation mit Quetiapin oder Aripiprazol (Zeitraum von 4 Wochen). Die Aufdosierungsschemata für diese Antipsychotika sind in Tabelle 5.3 Seite 71 aufgeführt. Bei vorliegender Kontraindikation für Lithium und einer depressiven Episode ohne wahnhaft Symptomatik wurde (da Quetiapin und Aripiprazol bereits in vorheriger Stufe verabreicht wurden) auf Nortriptylin umgestellt (s. Aufdosierungsschema Nortriptylin II in Tabelle 5.3 Seite 71). Bei vorliegender Kontraindikation für Lithium und einer depressiven Episode mit wahnhafter Symptomatik wurde das Antipsychotikum Nortriptylin weitergeführt und bei guter Verträglichkeit auf 225 mg/d gesteigert (s. Aufdosierungsschema Nortriptylin III in Tabelle 5.3 Seite 71).

Stufe IV: Bei anhaltender depressiver Symptomatik stand als vierte und letzte Stufe schliesslich die Elektrokonvulsionstherapie als Option zur Verfügung, welche aber nicht in der Klinik durchgeführt werden konnte. Alternativ konnte die Behandlung mit einem MAO-Hemmer (Moclobemid) erfolgen.

Die Patienten der Kontrollgruppe wurden ohne Vorgabe spezifischer Handlungsanweisungen und sequentieller Therapierichtlinien im Rahmen freien ärztlichen Ermessens nach gegenwärtigem Erkenntnisstand behandelt. Die Wahl der Medikation und Dosierung war frei. Die Ratings zum Therapie-Erfolg wurden ebenfalls wöchentlich und auf die gleiche Weise wie in der Experimentalgruppe durchgeführt. Die erreichte Remission musste wie in den Stufenplangruppen durch einen Retest mit einem HAMD₂₁ ≤ 8 nach 2 Wochen bestätigt werden. Als Remissionszeitpunkt galt auch hier der Zeitpunkt des ersten Ratings in Remission.

TAGE	LITHIUM-DOSIS BIS 60 JAHREN	LITHIUM-DOSIS AB 60 JAHREN
1	0-0-12	0-0-12
2-5	12-0-12	6-0-12
6	12-0-12	6-0-12
7	nach Spiegel (0.5-0.8 mmol/l)	nach Spiegel (0.4-0.6 mmol/l)

Tabelle 5.2: Aufdosierungsschema für Lithium. Die Lithium-Serumspiegelbestimmung war 12 Stunden nach letzter Lithium-Einnahme vorgesehen. Lithium-Serumspiegel ab Tag 7 wöchentlich

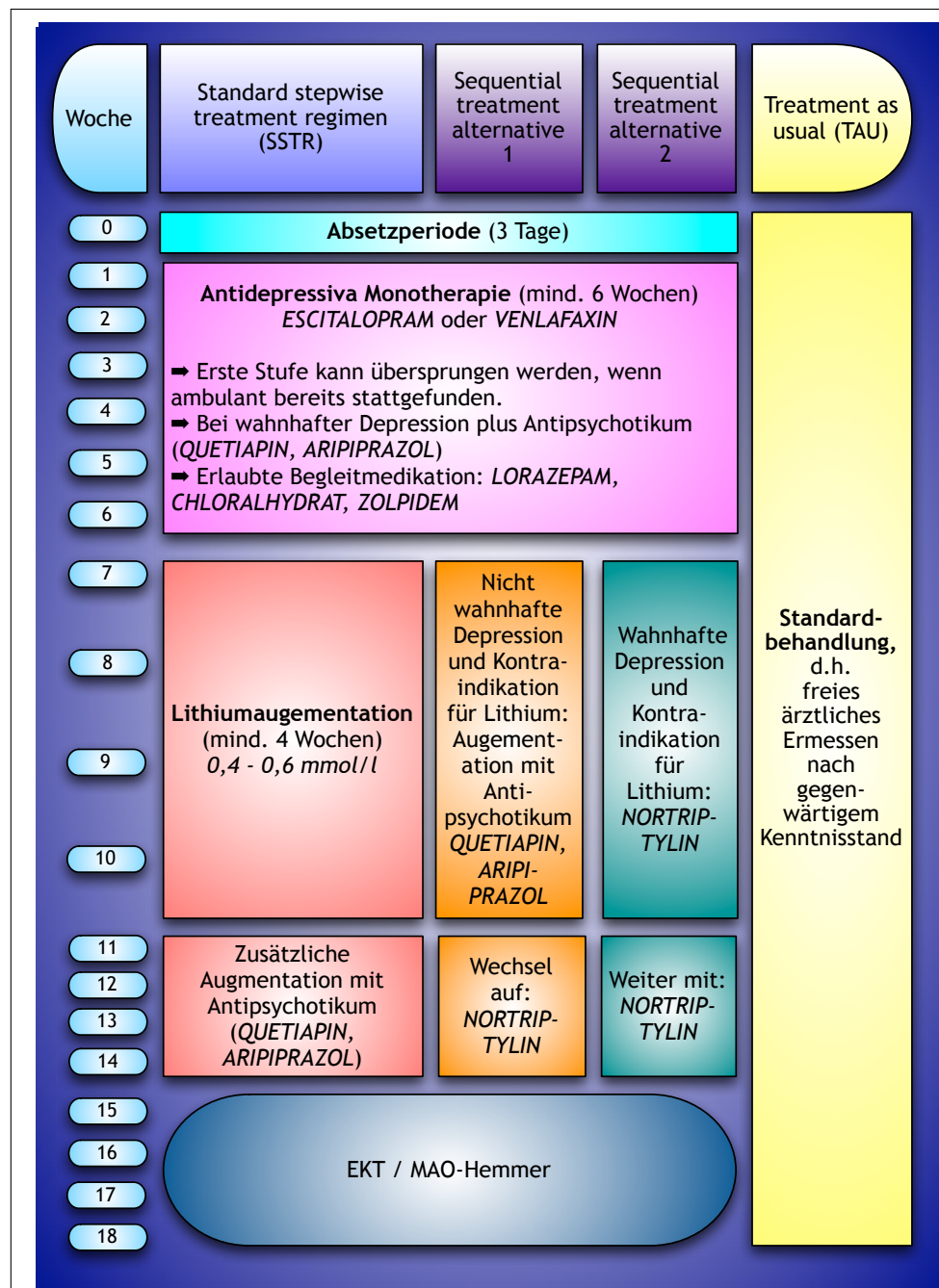


Abbildung 5.1: Behandlungsstufen der Zürcher Stufenplanstudie im Verlauf von maximal 18 Wochen. Nach einer Absetzperiode von drei Tagen beginnt die Antidepressiva Monotherapie (Escitalopram oder Venlafaxin) und nach jeder durchlaufenen Stufe wird der Entscheidungsalgorithmus (Remission, Partialremission, Nonresponse) angewendet; EKT = Elektrokonvulsionstherapie; MAO-Hemmer = Monoaminoxidase-Hemmer

TAGE	ESC. mg	VEN. ^a mg	QUE. mg	ARI. mg	NOR. I mg	NOR. II mg	NOR. III mg
1	5	37.5	25	2.5	3x10	3x10	75-50-50
...							
3			2x25	5	3x25	2x25	
4	10	75					
5			2x50 (VP)	10 (VP)			
...							
8						3x25 (VP)	75-75-50 (VP)
9					3x50 (VP)		
...							
11	15 (VP)	150 (VP)	2x57 (VP)	15 (VP)			
...							
13						3x50 (VP)	
...							
15							75-75-75 (VP)
16	20 (VP)	225 (VP)					
17			2x100 (VP)	20 (VP)			
...							
23			2x150 (VP)	20 (VP)			
...							
28 Max.	20	225	300	20	150	150	225

Tabelle 5.3: Aufdosierungsschema des Stufenplans (Experimentalgruppe) für Escitalopram, Venlafaxin, Quetiapin, Aripiprazol und Nortriptylin (Nor. I) über den Zeitraum von vier Wochen. Nor. II = Wechsel auf Nortriptylin in Stufe II bei vorliegender Kontraindikation für Lithium und einer Depression mit wahnhaften Symptomen, Nor. III = Weiterführung von Nortriptylin in Stufe III. ^a Venlafaxin wurde ab 75mg als Retardpräparat (Efexor ER) verabreicht. Die Dosissteigerung erfolgte nur nach standardisierter individueller Verträglichkeitsprüfung (VP) in regelmässigen Abständen

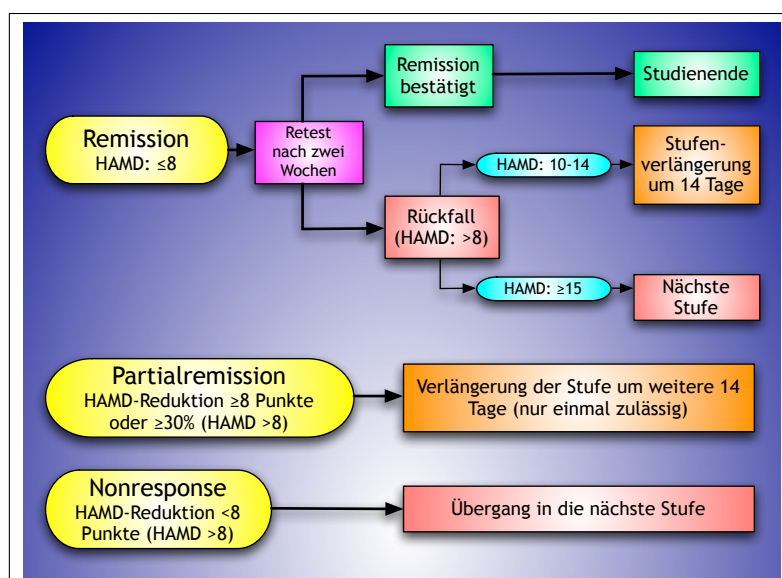


Abbildung 5.2: Vorgehen gemäss Algorithmus bei Remission, Partialremission oder Nonresponse

Drug Monitoring

Zur Antidepressiva-Serumspiegelbestimmung und für die genetische Untersuchung wurden Blutentnahmen durchgeführt. In den ersten zwei Wochen wurden die Serumspiegel wöchentlich entnommen, dann nur noch jede zweite Woche (Drug monitoring). Die Blutentnahme erfolgte jeweils vor der morgendlichen Medikamenteneinnahme. Die Serumspiegelbestimmung diente der Studienauswertung und dem Erkennen möglicher Ursachen von Therapiemisserfolg wie z. B. niedrige Serumspiegel aufgrund von Non-Compliance oder Rapid Metabolizing. Für die genetische Untersuchung wurde eine einmalige Blutabnahme zu Beginn der Studie in speziellen EDTA-Röhrchen durchgeführt. Die Lithium-Serumspiegelbestimmung erfolgte routinemässig unter der Steady-state-Bedingung nach einer Woche und sollte bei Patienten bis zum 60. Lebensjahr 0.5 – 0.8 mmol/l und bei Patienten ab dem 60. Lebensjahr 0.4 – 0.6 mmol/l betragen (Head & Dening, 1998; Fahy & Lawlor, 2001).

Bedarfsmedikation

Nur Lorazepam (Temesta®), Zolpidem (Stilnox®) sowie das Hypnotikum Chloralhydrat (Chloralduurat®) waren aus Gründen der Einheitlichkeit als Bedarfsmedikation zulässig. Bei wahnhafter Depression waren als antipsychotische Medikation nur Quetiapin (Seroquel®) bis maximal 300 mg/d und Aripiprazol (Abilify®) bis maximal 20 mg/d erlaubt. Alle anderen nicht-pharmakologischen Zusatzbehandlungen wie Schlafentzug, Ergotherapie, Phytotherapie ohne Johanniskraut-Präparate (Jarsin®), Lichttherapie, Musiktherapie, Einzel- und Gruppengespräche sowie alle psychotherapeutischen Behandlungen waren uneingeschränkt nach ärztlichem Ermessen möglich und wurden dokumentiert. Alle unerwünschten Nebenwirkungen wurden entsprechend notiert und eine Dosisanpassung war nach vorheriger Dokumentation möglich und sollte die Stufenabfolge nicht massgeblich beeinflussen. Bei akuter Verschlechterung der depressiven Symptomatik und klinischer Indikation zur Elektrokonvulsionstherapie konnte die Stufe EKT vorgezogen werden. Dafür mussten aber während der Behandlung Symptome wie z. B. akute Suizidalität, Stupor sowie Nahrungs- und/oder Flüssigkeitsverweigerung aufgetreten sein.

5.1.3 Erhebung und Datenmanagement

Das erste Rating (Baseline) erfolgte vor dem 1. Medikationstag, alle weiteren Ratings wurden pünktlich in sieben-tägigem Abstand jeweils am letzten Tag einer Behandlungsstufe durchgeführt. Im dokumentierten Ausnahmefall wurde eine zeitliche Abweichung von bis zu drei Tagen (± 3 Tage) akzeptiert, ohne dass der Patient zum Dropout-Fall erklärt werden musste. Vom Ratingergebnis am letzten Tag einer Behandlungsstufe war das weitere Vorgehen abhängig. Die Ratingergebnisse der Patienten der Kontrollgruppe durften nicht bekannt gemacht werden, damit die therapeutischen Entscheidungen der Stationsärzte durch die Studie weitgehend unbeeinflusst nach freiem klinischen Ermessen erfolgen konnten. Die Ratings wurden von geschulten Ärzten und Psychologen durchgeführt, in regelmässigen Abständen waren Rater-Trainings vorgesehen, um die Inter-Rater-Reliabilität zu überprüfen. Die Patienten durften erst nach Feststellen der Remission und deren Bestätigung nach zwei Wochen entlassen werden. Wurden die Algorithmusregeln nicht eingehalten (z. B. Absetzperiode nicht eingehalten, keine Lithiumaugmentation stattgefunden, Medikamentenwechsel nicht zum festgelegten Zeitpunkt erfolgt, Verschreibung nicht erlaubter Begleitmedikation etc.) lag ein Dropout vor. Die Gründe für diese Dropouts wurden dokumentiert. Alle Daten der Fragebögen wurden mit dem Computerprogramm der «Figurationsanalyse» für die Prozess- und Ergebnisevaluation in der Psychotherapie (Version 3.0) erfasst (Grawe & Baltensperger, 2005, 1998).

5.2 Beschreibung der Messinstrumente

In der vorliegenden Arbeit wurden viele verschiedene Fragebögen (Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren) eingesetzt, um die Symptome möglichst breitflächig erfassen zu können. Die *Hamilton Depression Scale* (HAMD) (siehe S. 79) stellte unser primäres Messinstrument dar, mit Hilfe dessen der Verlauf der Erkrankung quantitativ erfasst werden konnte und die Remissions- bzw. Responderate geschätzt wurde. Mit der Anwendung weiterer Fragebögen zusätzlich zur HAMD wie z. B. die *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) (siehe S. 80) wurde versucht, die Beurteilung des Schweregrades depressiver Symptome möglichst breit zu stützen. Es war mir aber auch ein Anliegen neben den rein störungsspezifischen Messmitteln wie z. B. dem Selbstbeurteilungsverfahren *Beck Depression Inventory* (BDI) (siehe S. 82) auch weiter störungsübergreifende Instrumente (z. B. der *Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand* (SF-36) auf S. 75 oder der *Fragebogen zur Lebenszufriedenheit* (FLZ) auf S. 79) einzusetzen. In den Pharmastudien werden praktisch nur Symptommasse eingesetzt, die fast nur auf der Fremdbeurteilungsperspektive beruhen. Diese Masse erzielten in Metaanalysen mit Abstand stets die höchsten Effektstärken (auch ohne Behandlung in der Kontrollgruppe). Für die Sicht des Patienten selbst interessieren sich viele Untersucher nicht. Hervorstechende Merkmale der psychischen Verfassung Depressiver wie ihr kognitives Funktionieren, ihr Selbstwertgefühl, ihr subjektives Wohlbefinden und der gesamte interpersonale Bereich werden üblicherweise in Pharmastudien durchweg völlig ausgeblendet. Besonders in diesen Massen treten aber auch ganz subtile Veränderungen auf. Daher wollte ich in der vorliegenden Arbeit auch weitere Messinstrumente einsetzen, die das interpersonale Verhalten (z. B. das *Inventar zur Erfassung interpersonaler Probleme* (IIP-64) siehe S. 77) oder die Ressourcen bzw. Bewältigung der Patienten (z. B. der *Fragebogen zur sozialen Unterstützung* (F-SozU) siehe S. 73 oder die *Resilienzskala* (RS-11) siehe S. 78) widerspiegeln. Der Veränderungsfragebogen des Erlebens und Verhaltens (VEV) (siehe S. 78) wurde als direkte Veränderungsmessung und die *Skala von Rosenberg* (siehe S. 78) zum Erfassen des Selbstwertgefühls der Patienten eingesetzt. Schliesslich wurden konzeptorientierte Fragebögen angewandt (z. B. der *Fragebogen zur Analyse Motivationaler Schemata* (FAMOS) auf S. 76 oder der *Inkongruenzfragebogen* (INK) auf S. 76), die signifikant mit anderen Fragebögen (z. B. die *Symptom-Checkliste* (SCL-90-R) auf S. 83) korrelieren. Zuerst werden im folgenden Abschnitt die Fragebögen der Standardbatterie beschrieben, welche den Patienten bei der Aufnahme und Entlassung verabreicht wurden. Anschliessend sollen die Fremdbeurteilungsfragebögen (u.a. die *Hamilton Anxiety Scale* (HAMA) (S. 81), die *Clinical Global Impressions Skala* (CGI) (S. 81), die *Panik- und Agoraphobieskala* (PAS) (S. 81) und die *Udvalg for Kliniske Undersøgelser* (UKU) Nebenwirkungsskala (S. 82) und zum Schluss die Selbstbeurteilungsverfahren (u. a. das *Stait-Trait-Angstinventar* (STAI) (S. 84), die *Panik- Agoraphobieskala* (PAS-Pat.) (S. 84) und die *Geriatrische Depressionsskala* (GDS) (S. 84) beschrieben werden. Mittels dieser Fragebögen sollte besonders die Angstkomponente der Depression erfasst werden. Das Kapitel schliesst mit dem AMDP-System (S. 85) und dem M.I.N.I. (siehe S. 85) als Diagnosescreeninginstrument.

5.2.1 Die Standardbatterie

Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-SozU)

Der Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-SozU) von Fydrich, Sommer und Brähler (2007) dient der ressourcenorientierten Diagnostik im Rahmen von Forschung und Praxis. Es handelt sich dabei um ein Selbstbeurteilungsverfahren, mit dem drei Bereiche subjektiv wahrgenommener bzw. antizipierter Unterstützung aus dem sozialen Umfeld erfasst werden (s. Anhang A.1.1 Seite 207): *emotionale Unterstützung* (EU) (Inhalt: Von anderen gemocht und akzeptiert werden; Gefühle mitteilen können; Anteilnahme erleben), *Praktische Unterstützung* (PU) (Inhalt: Praktische Hilfen bei alltäglichen Proble-

MESSINSTRUMENTE	ZEIT
Standardbatterie	Ein- und Austritt
1. Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-SozU)	s. Seite 73
2. Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)	s. Seite 75
3. Fragebogen zur Analyse Motivationaler Schemata (FAMOS)	s. Seite 76
4. Inkongruenzfragebogen (INK)	s. Seite 76
5. Inventar zur Erfassung Interpersonaler Probleme (IIP-64)	s. Seite 77
6. Fragebogen zum Selbstwertgefühl nach Rosenberg (SES)	s. Seite 78
7. Veränderungsfragebogen des Erlebens und Verhaltens, Kurzform (VEV-K)	s. Seite 78
8. Resilienzskala (RS-11)	s. Seite 78
9. Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ)	s. Seite 79
Fremdbeurteilungsverfahren	Wöchentlich
1. Hamilton Depression Scale (HAMD)	s. Seite 79
2. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)	s. Seite 80
3. Hamilton Anxiety Scale (HAMA)	s. Seite 81
4. Clinical Global Impressions (CGI)	s. Seite 81
5. Panik- und Agoraphobieskala (PAS, Fremdbeurteilungsbogen)	s. Seite 81
6. Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) Nebenwirkungsskala	s. Seite 82
7. AMDP-System	s. Seite 85
Selbstbeurteilungsverfahren	Wöchentlich
1. Beck Depression Inventar (BDI)	s. Seite 82
2. Symptom-Checkliste (SCL-90-R)	s. Seite 83
3. State-Trait-Angstinventar (STAI)	s. Seite 84
4. Panik- und Agoraphobieskala (PAS, Selbstbeurteilungsbogen)	s. Seite 84
5. Geriatrische Depressionsskala (GDS)	s. Seite 84

Tabelle 5.4: Übersicht aller Messinstrumente: Standardbatterie, Fremd- und Selbstbeurteilungsverfahren

men erhalten können, z. B. etwas ausleihen, praktische Tipps erhalten, von Aufgaben entlastet werden) und *soziale Integration (SI)* (Inhalt: Einen Freundeskreis haben; gemeinsame Unternehmungen durchführen; Menschen mit ähnlichen Interessen kennen). Durch inhaltlich begründete doppelte Auswertung einzelner Itemgruppen können zudem die beiden Nebenskalen *Zufriedenheit mit sozialer Unterstützung (Zuf)* und *Verfügbarkeit einer Vertrauensperson (Vert)* gebildet werden. In unserer Studie wurde zur Erfassung des Gesamtwertes erlebter sozialer Unterstützung die Kurzform (F-SozU-K22) mit 22 Items angewandt (Fydrich, Sommer, Menzel & Höll, 1987). Die Berechnung der Skalenwerte als die Summe der Itemwerte (bei Berücksichtigung der Invertierung einzelner Items) wird in Anhang A.1.1 Seite 207 beschrieben. In der Coping-Forschung sind soziale Ressourcen wichtige protektive Faktoren bei der Erhaltung von Gesundheit bzw. bei der Genesung und Bewältigung psychischer Probleme.

Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

Die Kurzversion des SF-36 Fragebogens zum Gesundheitszustand (*Short Form Health Survey*, SF-36), stellt die gekürzte Version eines in der Medical Outcome Study (MOS) entwickelten umfassenden Messinstrumentes dar, wobei die Auswahl und Reduktion der Fragen auf einer Reihe empirisch-rigoroser Tests beruht (Stewart & Ware, 1992; McHorney, Ware & Reczek, 1993; Ware & Sherbourne, 1992). Die meisten Fragen entstammen Fragebögen, die bereits mehr als zwei Jahrzehnte in Anwendung sind. Um den Fragebogen international verfügbar zu machen, nahm 1991 eine internationale Arbeitsgruppe, die *International Quality of Life Assessment Group (IQOLA)*, ihre Tätigkeit auf (Aaronson et al., 1992; Ware et al., 1998). Inzwischen liegen verschiedene Übersetzungen in über 50 Ländern vor. Die deutsche Version erschien 1992 und wurde in der Zwischenzeit von Bullinger und Kirchberger (1998) überarbeitet. Somit wurde dieses Instrument, dem eine über 30-jährige Entwicklungsarbeit zugrunde liegt, in letzter Zeit weltweit als Standardinstrumentarium zur Erfassung der subjektiven Gesundheit eingesetzt. Der Fragebogen SF-36 von Bullinger und Kirchberger (1998) besteht aus 36 Items, die mehreren Themenbereichen zuzuordnen sind. Die Antwortkategorien reichen von einfachen (binären) bis hin zu sechsstufigen Antwortskalen. Der SF-36 Health Survey erfasst acht Skalen der subjektiven Gesundheit, welche auf den Gesundheitskonzepten *körperliche Funktionsfähigkeit (KF)* (Inhalt: Ausmass, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppen steigen, bücken, heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt), *körperliche Rollenfunktion (KR)* (Inhalt: Ausmass, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z. B. weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten oder Schwierigkeiten bestimmte Aktivitäten auszuführen), *körperliche Schmerzen (KS)* (Inhalt: Ausmass an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im als auch ausserhalb des Hauses), *allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AG)* (Inhalt: Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschliesslich aktuellem Gesundheitszustand, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen), *Vitalität (V)* (Inhalt: Sich energiegeladener und voller Schwung fühlen versus müde und erschöpft), *soziale Funktionsfähigkeit (SF)* (Inhalt: Ausmass, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen), *emotionale Rollenfunktion (ER)* (Inhalt: Ausmass, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; u. a. weniger Zeit aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten) und dem *psychischen Wohlbefinden (PW)* (Inhalt: Allgemeine psychische Gesundheit, einschliesslich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Grundstimmung) basieren. Darüber hinaus wird mit *Veränderung der Gesundheit* die Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr bewertet. Die soziale Dimension ist im Verhältnis zur körperlichen Funktionsfähigkeit aber auch zur psychischen Gesundheit eher unterrepräsentiert (Bullinger & Kirchberger, 1998). Die Auswertung der Skalen erfolgt nach einem

komplizierten Verfahren der Umpolung, Rekalibrierung und Transformation einzelner Items, welches in Anhang A.1.1 Seite 207 genauer beschrieben wird.

Fragebogen zur Analyse Motivationaler Schemata (FAMOS)

Der Fragebogen zur Analyse Motivationaler Schemata (FAMOS) von Grosse Holtforth und Grawe (2002, 2000) erfasst motivationale Ziele von Psychotherapiepatienten im Sinne von zentralen Komponenten motivationaler Schemata.⁷ Dieser erfasst mit 14 Skalen für Annäherungsziele und mit neun Skalen für Vermeidungsziele diejenigen motivationalen Ziele, die sich bei Psychotherapiepatienten als besonders wichtig erwiesen haben. Der Patient schätzt für jedes Annäherungsitem (Beispiele: «meinen Freiraum zu haben», «umsorgt zu werden») ein, wie wichtig ihm das ist, und für jedes Vermeidungsitem (Beispiele: «mich zu blamieren», «kritisiert zu werden»), wie schlimm das für ihn wäre. Die Iteminhalte wurden hierfür aus plan- und schemaanalytischen Fallkonzeptionen von Psychotherapiepatienten gewonnen und in unserer Studie – obwohl der Fragebogen mehrheitlich für die klinische Praxis entwickelt wurde – als Standardbatterie beim Ein- und Austritt von den Patienten ausgefüllt. Insgesamt werden mit dem FAMOS 94 Items erfasst, die in 14 Skalen mit folgenden Annäherungszielen (57 Items): *Intimität bzw. Bindung, Affiliation bzw. Geselligkeit, Altruismus, Hilfe, Anerkennung bzw. Bestätigung, Status, Autonomie, Leistung, Kontrolle, Bildung bzw. Verstehen, Glauben bzw. Sinn, Abwechslung, Selbstvertrauen und Selbstbelohnung*) und neun Skalen mit folgenden Vermeidungszielen (37 Items): *Alleinsein bzw. Trennung, Geringschätzung, Erniedrigung bzw. Blamage, Vorwürfe bzw. Kritik, Abhängigkeit bzw. Autonomieverlust, Verletzungen bzw. Spannungen, Schwäche bzw. Kontrollverlust, Hilflosigkeit und Versagen* zusammengefasst werden. Die theoretischen Grundlagen der Entwicklung des FAMOS bilden einerseits allgemeine Zieltheorien (z. B. J. T. Austin & Vancouver, 1996) und andererseits die Konsistenztheorie nach Grawe (1998). Der Gesamtwert aller Annäherungsziele gibt Auskunft darüber, wie stark das bewusste Erleben des Probanden von den genannten Annäherungszielen bestimmt ist. Verhaltenstheoretisch bedeuten hohe Werte, dass die Person in ihrem bewussten Erleben stark an möglichen positiven Verstärkern orientiert ist. Dagegen gibt der Gesamtwert aller Vermeidungsziele Auskunft darüber, wie stark das bewusste Erleben des Probanden von den genannten Vermeidungszielen bestimmt wird und dementsprechend bedeuten hohe Werte, dass die Person offenbar stark an möglichen negativen Verstärkern orientiert ist. Darüber hinaus gibt der Verhältniswert, der durch den Gesamtwert für Vermeidungsziele dividiert durch den Gesamtwert für Annäherungsziele gebildet wird, Auskunft darüber, wie stark das bewusste Erleben einer Person eher von Vermeidungszielen dominiert ist als von Annäherungszielen. Wenn dieser Verhältniswert bei einer Person erhöht ist, bedeutet dieses, dass sie offenbar mehr Bedrohliches als Belohnendes in ihrer subjektiven Welt wahrnimmt.

Inkongruenzfragebogen (INK)

Wenn ein Patient viele Vermeidungsziele hat, wirkt sich das negativ darauf aus, wie gut er seine Annäherungsziele realisieren kann (Grawe, 2004). Daher wurde neben dem FAMOS in unserer Studie auch der Inkongruenzfragebogen (INK) (Grosse Holtforth, Grawe & Tamcan, 2003a; Grosse Holtforth & Grawe, 2003b) zur Erfassung von Inkongruenz zwischen der wahrgenommenen Realität und den motivationalen Zielen eingesetzt (s. Exkurs: Die Konsistenztheorie von Grawe).

⁷ Motivationale Ziele werden als mentale Repräsentationen von erwünschten oder unerwünschten Person-Umwelt-Bezügen bzw. Bezügen der Person auf sich selbst definiert und lassen sich in Annäherungs- und Vermeidungsziele unterteilen (Grawe, 1998).

Exkurs: Die Konsistenztheorie von Klaus Grawe

Nach der Konsistenztheorie (Grawe, 1998) streben Menschen nach der Befriedigung und dem Schutz ihrer Grundbedürfnisse. In Auseinandersetzung mit der individuellen Umwelt entwickeln Menschen im Laufe ihres Lebens motivationale Ziele, Pläne und Verhaltensweisen, um dieses Streben umzusetzen. Sie versuchen, Wahrnehmungen herzustellen, die den eigenen motivationalen Zielen entsprechen, d. h. Kongruenz zwischen Wahrnehmungen und motivationalen Zielen zu erreichen. Unter Inkongruenz wird entsprechend die Nichtübereinstimmung zwischen den eigenen Wahrnehmungen und motivationalen Zielen verstanden. Die Kernannahme des konsistenztheoretischen Modells ist, dass hohe Inkongruenz eine wesentliche Ursache für die Beeinträchtigung des Wohlbefindens und für die Bildung und Aufrechterhaltung psychopathologischer Symptome ist. Die Erfassung des Ausmasses und der Art der Inkongruenz im psychischen Funktionieren eines Patienten ist der Ausgangspunkt einer konsistenztheoretischen Fallkonzeption und Therapieplanung. Inkongruenz im Sinne der Konsistenztheorie bezieht sich somit auf das Auseinanderklaffen zwischen motivationalen Zielen und Realitätswahrnehmungen.

Mit dem INK wird für dieselben Items wie im FAMOS eingeschätzt, wie gut es dem Betreffenden gelingt, dieses Ziel zu realisieren. Bei Vermeidungszielen bedeutet dies, wie gut es ihm gelingt, den in dem jeweiligen Item angesprochenen aversiven Zustand zu vermeiden. Auch für dieses Instrument können Summenwerte für «Annäherungsinkongruenz» und «Vermeidungsinkongruenz» über alle Annäherungs- und Vermeidungsskalen hinweg gebildet werden. Während der FAMOS also die Intensität bzw. die Wichtigkeit Motivationaler Ziele misst, erfasst der INK den Grad der unzureichenden Umsetzung derselben Motivationalen Zielen. Das Ausmass der Vermeidung im FAMOS korreliert bei einer gemischten Stichprobe von 1021 Probanden (Normalpersonen und klinisch gestörten Patienten) hochsignifikant mit der Inkongruenz bezüglich der Annäherungsziele im INK (.31). Für das Verhältnis von Vermeidung zur Annäherung im FAMOS, die *Vermeidungsdominanz*, beträgt die Korrelation sogar .40 (Grawe, 2004). Vermeidungsziele haben also eine deutlich negative Auswirkung auf die Realisierung von Annäherungszielen. Vermeidungsziele hemmen sozusagen die Annäherungsaktivität. Wegen dieser hemmenden Wirkung auf die Realisierung von Annäherungszielen sollten ausgeprägte Vermeidungsziele einhergehen mit schlechterem Wohlbefinden. Die empirischen Korrelationen zwischen *Vermeidungsdominanz* im FAMOS mit verschiedenen Befindensmassen sind hochsignifikant in der erwarteten Richtung. Vermeidungsdominanz korreliert z. B. mit dem Summenwert für Symptombelastung (GSI) der SCL-90-R (siehe S. 83) bei einer Stichprobe von 70 Psychotherapiepatienten zu .37. Und der Summenwert für das Ausmass interpersonaler Probleme im IIP (siehe weiter unten S. 77) korreliert mit Vermeidungsdominanz zu .43 (Grawe, 2004).

Inventar zur Erfassung interpersonaler Probleme (IIP-64)

Das Inventar zur Erfassung interpersonaler Probleme (IIP-D) von Horowitz, Strauss und Kordy (2000) gilt als ein fester Bestandteil von Kernbatterien zur Erfolgskontrolle von Psychotherapie (Brähler, Schumacher & Strauss, 2003) und wurde in der vorliegenden Arbeit als Kurzversion mit 64 Items eingesetzt. Mit diesem Fragebogen können Patienten beschreiben, wie sehr sie unter spezifischen Schwierigkeiten im Umgang mit anderen Menschen leiden. Dabei werden sowohl Aspekte genannt, die im Umgang mit anderen schwierig sein können (z. B. «Es fällt mir schwer, anderen Menschen zu vertrauen») als auch Aspekte, die man im Übermass tun kann (z. B. «Ich streite zu viel mit anderen»). Der IIP-64 umfasst folgende acht Skalen, die in einer circumplexen Struktur ausgedrückt werden können: *zu autokratisch bzw. dominant*, *zu streitsüchtig bzw. konkurrierend*, *zu abweisend bzw. kalt*, *zu introvertiert*

bzw. sozial vermeidend, zu selbstunsicher bzw. unterwürfig, zu ausnutzbar bzw. nachgiebig, zu fürsorglich bzw. freundlich, und zu expressiv bzw. aufdringlich (vgl. Anhang A.1.1 Seite 208). Dem Konzept des IIP-D zugrunde liegende interpersonale Modell geht zurück auf Autoren wie Sullivan (1957) und Leary (1957), die versuchten, ein System von Beziehungsmustern zu beschreiben, welches dabei helfen soll, adaptive wie maladaptive Interaktionen besser zu verstehen und empirisch zu erfassen. Das mittlerweile elaboriert und empirisch abgesicherte Modell basiert auf einigen Grundannahmen, so z. B., dass alle interpersonalen Verhaltensweisen entlang der Achsen eines zweidimensionalen Raumes beschreibbar sind: Eine Dimension, «Zuneigung bzw. Fürsorge», reicht von extrem feindseligem zu freundlichem oder liebevollem Verhalten, die zweite Dimension «Macht, Kontrolle bzw. Dominanz» von unterwürfigem bis zu dominantem Verhalten. Da sich das IIP-64 zur Eingangs- und Verlaufsdiagnostik bewährt hat und interpersonale Konzepte und Theorien auch in der Depressionsforschung für Behandlungsprozess und -ergebnis von grosser Bedeutung sind wurde es in der vorliegenden Studie verwendet.

Fragebogen zum Selbstwertgefühl nach Rosenberg (SES)

Der Fragebogen erfasst den Selbstwert als positive Einstellung der eigenen Person gegenüber. Ein hoher Wert bedeutet, dass die Person mit sich selbst zufrieden ist, gute Eigenschaften bei sich wahrnehmen und wertschätzen kann und sich für einen wertvollen Menschen hält. Ein niedriger Selbstwert ist in klinischen Stichproben weit verbreitet und oft ein spezieller Fokus in der Therapie depressiver Patienten. Die in unserer Studie verwendete Skala der Autoren von Collani und Herzberg (2003a, 2003b) ist die deutsche Übersetzung des amerikanischen Originals von Rosenberg (1965) und die leicht modifizierte und revidierte Fassung der *Deutschsprachigen Skala zum Selbstwertgefühl von Rosenberg* von Ferring und Filipp (1996).

Kurzform Veränderungsfragebogen des Erlebens und Verhaltens (VEV-K)

Der Veränderungsfragebogen des Erlebens und Verhaltens (VEV) von Zielke und Kopf-Mehnert (1978) ist ein Instrument zur quantitativen Einschätzung der subjektiv wahrgenommenen Veränderung im Erleben und Verhalten. Der Test intendiert nicht die Status-Diagnostik, sondern die Erfassung der Veränderungsmerkmale. Für die vorliegende Arbeit wurde die Kurzform VEV-K von Kriebel, Paar, Schmitz-Buhl und Raatz (2001), welche sich auf 27 Items beschränkt, verwendet (vgl. auch Willutzki, 1999). Mit diesen soll der Patient die Veränderung, die im Verlauf der Therapie erfolgt ist, quantitativ einschätzen. Die Items bestehen aus Aussagen wie z. B. «Ich bin ruhiger geworden», welche mittels siebenstufiger Skala (+3 bis -3) hinsichtlich der Änderung (positiv oder negativ) einzuschätzen sind (0 bedeutet keine Änderung). Bei der Interpretation des Skalengesamtwertes geht es um die Frage, wie ausgeprägt die subjektiv erlebte Veränderung in Bezug auf einen vorgegebenen Zeitraum ist. Dieser Gesamtwert repräsentiert einen Faktor, der als «Veränderung im Erleben und Verhalten» mit den Polen «Entspannung, Gelassenheit und Optimismus» und «Spannung, Unsicherheit und Pessimismus» interpretiert wird. Hohe Testwerte bedeuten eine Veränderung im Sinne einer Zunahme von Entspannung, Gelassenheit und Optimismus; niedrige Testwerte bedeuten eine Veränderung im Sinne einer Zunahme von Spannung, Unsicherheit und Pessimismus.

Resilienzskala (RS-11)

Die Resilienzskala ist ein Fragebogen zur Erfassung der psychischen Widerstandsfähigkeit als Personenmerkmal (Leppert, 2003). Ausgehend von der Originalversion der Resilienzskala (RS) von Wagnild und Young (1993) wurde in unserer Studie die deutschsprachige Kurzversion mit 11 Items (RS-11) angewandt (Schumacher, Leppert, Gunzelmann, Strauss & Brähler, 2005). Es handelt sich um ein

zeitökonomisches Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der persönlichen Kompetenz und der individuellen Widerstandsfähigkeit (Leppert, Koch, Brähler & Strauss, 2008). Resilienz wird definiert als Widerstandskraft, als Fähigkeit, internale und externale Ressourcen für die Bewältigung von Entwicklungsanliegen erfolgreich zu nutzen (Waters & Sroufe, 1983; Rutter, 1985). Die über die RS erworbene Information zur individuellen psychischen Widerstands- und Anpassungsfähigkeit kann in der Planung von Therapien u. U. eine gute Vorhersage über die Belastbarkeit in verschiedenen Settings und für Behandlungsverläufe erlauben. Die Items können auf einer siebenstufigen gleichgepolten Antwortskala (z. B. «Wenn ich Pläne habe, verfolge ich sie auch» oder «In mir steckt genügend Energie, um alles zu machen, was ich machen muss» beantwortet werden, wobei 1 für *ich stimme nicht zu* bis 7 *ich stimme zu* stehen. Die Auswertung erfolgt durch einfaches Summieren der angekreuzten Skalenwerte, wobei eine hohe Punktzahl für eine hohe Merkmalsausprägung im Sinne der Definition von Resilienz steht. Resilienz zeigt sich weitgehend unabhängig von Alter und wird nur in geringem Masse vom Geschlecht beeinflusst (Schumacher et al., 2005; Wagnild & Young, 1993).

Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ)

Der FLZ von Fahrenberg, Myrtek, Schumacher und Brähler (2000) wurde in der vorliegenden Studie zur Erfassung der globalen Lebenszufriedenheit eingesetzt. Der FLZ umfasst folgende Lebensbereiche: *Gesundheit; Arbeit und Beruf; Finanzielle Lage; Freizeit und Hobby; Ehe und Partnerschaft; Beziehung zu den Kindern; Eigene Person; Sexualität, Freunde, Bekannte, Verwandte und Wohnung* (vgl. Anhang A.1.1 Seite 211). Diese Items wie z. B. in der Skala *Ehe und Partnerschaft* «Mit dem Verständnis, das mir mein(e) (Ehe-) Partner(in) entgegenbringt, bin ich...» oder in der Skala *Arbeit und Beruf* «Mit meiner Position an meiner Arbeitsstelle bin ich...» werden auf Skalenstufen von «sehr zufrieden» bis «sehr unzufrieden» beantwortet. Jede der 10 Skalen umfasst sieben Items. Der Summenwert als Index der «Allgemeinen Lebenszufriedenheit» wird ohne die Skalen *Arbeit und Beruf, Ehe und Partnerschaft* sowie *Beziehung zu den eigenen Kindern* ermittelt. Mit Lebenszufriedenheit ist hier die individuelle Bewertung der vergangenen und gegenwärtigen Lebensbedingungen und der Zukunftsperspektive gemeint. Häufig werden Lebenszufriedenheit («Life Satisfaction»), subjektives Wohlbefinden («Well-Being») und Lebensqualität («Quality Of Life») gleichgesetzt. Grundsätzlich tragen sowohl kognitive (bilanzierende) als auch affektive Komponenten aller Lebensbereiche (z. B. Gesundheit, soziale Beziehungen etc.) zur Lebenszufriedenheit bei. In vielen Untersuchungen wurde ein substantieller Zusammenhang zwischen Unzufriedenheit mit dem Leben und Neurotizismus bzw. Depression nachgewiesen (mittlere Korrelation liegt bei etwa .30).

5.2.2 Fremdbeurteilungsverfahren

Hamilton Depression Scale (HAMD)

Zur Fremdbeurteilung der Depression wurde die Hamilton Depression Scale (HAMD), ein standardisiertes Interviewinstrument zur Beurteilung der Schwere der depressiven Symptomatik (Hedlund & Viewig, 1979), benutzt.⁸ Die ursprüngliche Skala wurde von Hamilton (1960) entwickelt und bestand nur aus 17 Items (HAMD₁₇).⁹ Erst die 1967 von Hamilton publizierte Skala (Hamilton, 1967) enthielt 21 Items (HAMD₂₁) wie die deutsche Version, die 1986 in den Internationalen Skalen für Psychiatrie

⁸ Im englischen Sprachraum wird die Hamilton Depression Scale auch HDRS für *Hamilton Depression Rating Scale* oder HDS bzw. HAM-D für *Hamilton Depression Scale* abgekürzt wiedergegeben. Es gibt eine 17-Item (HAMD₁₇) bzw. 21-Item-Version (HAMD₂₁).

⁹ Professor Max Hamilton (1912-1988) war einer der Ersten, der die Psychometrie in die Psychiatrie einführte und die damals eher skeptische Disziplin zu überzeugen versuchte, dass psychiatrische Forschung auf Messungen und statistischen Analysen basieren müsse. 1953 wurde er Dozent an der University of Leeds, wo er einige

(*Collegium Internationale Psychiatriae Sclorum*, CIPS) erschien (Collegium Internationale Psychiatriae Sclorum (CIPS), 2005). Obwohl die Hamilton Depression Scale in zahlreichen Fachpublikationen zitiert wird und als eine der meist benutzten Rating Skalen der Psychiatrieforschung während langer Zeit als Goldener Standard galt, wurden sie in den letzten Jahren sowohl als Testinstrument als auch aufgrund dessen konzeptueller Basis kritisiert (Bagby, Ryder, Schuller & Marshall, 2004). Der Patient wird mit dem Fragebogen in einer drei- bzw. fünfstufigen Skala bezüglich folgender depressionsrelevanter Bereiche beurteilt: *depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeiten, depressive Hemmung, Erregung, psychische Angst, somatische Angst, gastrointestinale Symptome, allgemein körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation sowie Derealisation, paranoide Symptome, Zwangssymptome*. Grundlage der Beurteilung ist ein Interview mit dem Patienten, das ca. 30 Minuten dauert. Dabei sollte der Patient die Gelegenheit haben, alles zu sagen, was er möchte, ohne dass er unter Zeitdruck steht. Als zeitlicher Bezugsrahmen gelten die letzten Tage oder eine Woche vor dem Interview. Aufgrund des zeitlichen Bezugsrahmens ist eine Wiederholung der Beurteilung in kürzeren Abständen nicht sinnvoll. Für die Auswertung wird ein Gesamtwert gebildet, der auf den Beurteilungen aller 21 Items beruht, wobei bei Item 16 (Gewichtsverlust) nur ein Teil (A oder B) und bei Item 18 (Tagesschwankungen) nur Teil B berücksichtigt wird. Die Summe aller Items ergibt einen Wert zwischen 0 und 63 Punkten. Ein Gesamtwert zwischen 14 bis 19 Punkten gilt als leichte Depression, ein Gesamtwert zwischen 20 bis 26 Punkten als mittelschwere Depression, und 26 oder mehr Punkte deuten auf eine schwere Depression hin. In unserer Studie galt ein Punktwert von ≤ 8 als Remission. Angaben zur sehr guten Reliabilität und zur Validität der Hamilton Depression Scale können bei (Collegium Internationale Psychiatriae Sclorum (CIPS), 2005) nachgelesen werden. In Anlehnung an den strukturierten Interviewleitfaden der Hamilton Depression Scale (*Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Scale*, SIGH-D) von Williams (1988) wurde im Rahmen unserer Studie eine deutsche Übersetzung entworfen, welche als Hilfsmittel für das Erfassen der Symptome diene (siehe Anhang A.1.2 Seite 211).

Die Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

Die Montgomery-Åsberg Depression Scale (MADRS) wurde von Montgomery und Åsberg (1979)¹⁰ entwickelt und liegt ebenfalls in deutscher Version vor (Schmidtke, Fleckenstein, Moises & Beckmann, 1988). Es handelt sich um eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Bei der Entwicklung der Skala stand insbesondere der Aspekt der Veränderungssensitivität im Vordergrund. Wie für die HAMA wurde in unserer Studie auch für dieses Instrument ein Training mit einer Testperson durchgeführt und anschliessend die Interrater-Reliabilität überprüft. Die Skala besteht aus zehn Items: *sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken* (s. Anhang A.1.2 Seite 211). Diese Items sollten in unserer Studie v. a. diejenigen der HAMD ergänzen, und wurden mit Hilfe des klinischen Interviews auf einer siebenstufigen Skala von 0 bis 6 bewertet. Die geraden Skalenstufen sind jeweils mit verbalen Umschreibungen gekennzeichnet. Die Bewertung der einzelnen Items basiert hauptsächlich auf Aussagen des Patienten, jedoch sind

Jahre später seine berühmte gewordene «Hamilton Depression Scale» konstruierte. Hamilton war Präsident der *British Association for Psychopharmacology*, ein Ehrenmitglied des *Royal College of Psychiatrist* und einer der wenigen Psychiater, die Präsident der *British Psychological Society* wurden.

¹⁰ Stuart A. Montgomery ist Professor Emeritus am Imperial College School of Science and Medicine der University of London. Er hat über 26 Bücher und über 400 wissenschaftliche Artikeln publiziert. Er ist Herausgeber der Zeitschriften *International Clinical Psychopharmacology* und *European Neuropsychopharmacology* sowie Mitglied im Herausbergremium von 18 weiteren wissenschaftlichen Zeitschriften.

in Abhängigkeit vom zu bewertenden Symptom auch andere zur Verfügung stehenden Informationen einzubeziehen. Die Auswertung erfolgt durch Aufsummierung der angekreuzten Skalenstufen. Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 60 liegen. Die Cut-Off-Werte liegen nach M. J. Müller, Szegedi, Wetzel und Benkert (2000) bei asymptomatisch (0 – 8), gering (9 – 17), mittel (18 – 34) und schwer (≥ 35). Hawley, Gale und Sivakuraman (2002) schlagen einen Wert < 10 vor, um von einer Remission zu sprechen. In unserer Studie haben wir den empfohlenen Cut-Off-Wert für Pharmastudien von 12 Punkte als Remission gewertet.

Hamilton Anxiety Scale (HAMA)

Die Hamilton Anxiety Scale (HAMA) wurde von Hamilton (1959, 1976) entwickelt und soll den Schweregrad der Angst bei Patienten erfassen. Die Beurteilung erfolgte in unserer Studie wie bei der Hamilton Depression Scale durch erfahrene Kliniker aufgrund eines Interviews, welches in Anlehnung an den strukturierten Interviewleitfaden der Hamilton Anxiety Scale (*Hamilton Anxiety Rating Scale Interview Guide*, HARS-IG) von Bruss, Gruenberg, Goldstein und Barber (1994) im Rahmen unserer Untersuchung auf Deutsch übersetzt wurde und als Hilfsmittel für die jeweiligen Untersucher diente. Die 14 Items der Skala beziehen sich auf psychische und somatische Aspekte des Angstsyndroms. Es werden folgende Symptome zur Beurteilung vorgegeben: *Ängstliche Stimmung, Spannung, Furcht, Schlaflosigkeit, intellektuelle Leistungsbeeinträchtigung, somatische Syndrome (z. B. kardiovaskulär, respiratorisch, gastrointestinal etc.) sowie Verhalten während des Interviews (Motorik, Mimik, Gestik, Ausdruck)*. Zu jeder Kategorie werden zahlreiche weitere Beschwerden und Auffälligkeiten genannt, die dem Untersucher als Anhaltspunkte für die Präzisierung der Schweregradbeurteilung dienen sollen. Jedes Item wird auf einer fünfstufigen Skala von 0 = «nicht vorhanden» bis 4 = «sehr stark» eingeschätzt. Die psychischen und somatischen Items werden getrennt addiert, und als zwei getrennte Skalen (Somatische Angst bzw. Psychische Angst) interpretiert. Es kann auch ein Gesamtwert errechnet werden, der als globales Mass der Schwere der Angst interpretiert werden kann. Mit der HAMA ist somit der Anspruch verbunden, eine Beschreibung und Schwerebeurteilung von Angstzuständen zu ermöglichen, unabhängig von der möglichen Ätiologie.

Clinical Global Impressions (CGI)

Die Clinical Global Impression Scale (CGI) vom National Institute of Mental Health (NIMH) (1976) ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades der Krankheit, des Heilungsverlaufes sowie der therapeutischen Wirksamkeit (gewünschte Arzneiwirkung) durch den Arzt. Diese drei Beurteilungen bilden je eine Skala bestehend aus je einem Item mit acht (Item 1 und 2) resp. fünf Antwortmöglichkeiten (Item 3). Die Fragen zwei und drei müssen bei Erstbewertungen ausgeklammert werden. Der Beurteilungszeitraum zur Einschätzung der Items betrug eine Woche. Das Verfahren orientiert sich an der klinischen Realität. Für die vorliegende Studie waren neben den spezifischen und detaillierten Symptomerfassungen mit den anderen eingesetzten Fragebögen, die globale Einschätzung vom Schweregrad der Depression, der Änderung unter Therapie und eine Abwägung von erwünschten und unerwünschten Behandlungseffekten für die klinisch-therapeutischen Entscheidungen gemäss Studienvorgabe relevant.

Panik- und Agoraphobieskala (PAS, Fremdbeurteilungsbogen)

Die von Borwin Bandelow (1997) entwickelte Panik- und Agoraphobieskala ist in zwei Versionen mit identischen Fragen verfügbar: als Fremd- und als Selbstbeurteilungsskala (vgl. Seite 84). Die PAS ist kompatibel mit den psychiatrischen Klassifikationssystemen ICD-10 und DMS-IV. Die Panikstörung

mit oder ohne Agoraphobie gehört zu den häufigsten psychischen Störungen überhaupt (Lebenszeitprävalenz ca. 3 – 5 %). Die Skala wurde speziell für die Feststellung des Schweregrades und die Überwachung des Therapieerfolges entwickelt. Die Skala hat 13 Fragen mit je fünf Antwortmöglichkeiten (0 – 4). Der Gesamtwert, der durch Addition aller Itemwerte errechnet wird, dient zur Schweregradbestimmung (Höchstpunktzahl: 52). Fünf Komponenten, die die Lebensqualität bei Panikpatienten einschränken, wurden in den fünf Subscores der Skala berücksichtigt: *Panikattacken*, *Agoraphobische Vermeidung*, *Antizipatorische Angst*, *Einschränkung (Familie und Partnerschaft, soziale und Freizeitaktivitäten, Arbeit)* und *Gesundheitsbefürchtungen*. Diese fünf Komponenten (Subscores) tragen mit je 2 – 3 Items zum Gesamtschweregrad bei. Die PAS wurde bereits in mehreren offenen Behandlungsstudien und placebokontrollierten Doppelblindstudien angewandt (Bandelow et al., 2000, 1998). Hier zeigte sich eine grosse Sensitivität für Zustandsänderungen und Placebo- bzw. Verum-Differenzen.

Die Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) Nebenwirkungsskala

Die Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) Nebenwirkungsskala (Lingjaerde, Ahlfors, Bech, Dencker & Elgen, 1987) ist ein Fremdbeurteilungsfragebogen zum Erfassen des Nebenwirkungsprofils von Medikamenten bei psychiatrischen Patienten.¹¹ Im Rahmen unserer Untersuchung wurde das ursprüngliche Manual der UKU Nebenwirkungsskala von Lingjaerde et al. (1987) auf Deutsch übersetzt und für den internen Gebrauch als Hilfsmittel beim Erfassen der Nebenwirkungen benutzt.

5.2.3 Selbstbeurteilungsverfahren

Das Beck Depression Inventar (BDI)

Das Beck Depression Inventar (*Beck Depression Inventory*, BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh, 1961) ist eines der weltweit am häufigsten eingesetzten Selbstbeurteilungsinstrumente zur Beurteilung der Depressionsschwere bei Patienten mit einer entsprechenden Diagnose. Die ursprüngliche Version des BDI wurde von Aaron T. Beck – einen US-amerikanischer Psychiater und Mitbegründer der Kognitiven Verhaltenstherapie – und dessen Mitarbeitern entwickelt (Beck et al., 1961) und später modifiziert (Beck & Steer, 1987).¹² Die deutsche Adaptation des Beck Depression Inventars stammt von Hautzinger, Bailer, Worall und Keller (1994). Sie enthält Gruppen von Aussagen, die sich zum Beispiel auf Gefühle im Hinblick auf Zukunft, Traurigkeit, Schlafmuster, Libido und Selbstmordgedanken beziehen. Das Verfahren beinhaltet somit typische Aussagen über Symptome, die häufig von psychiatrischen Patienten mit Depression und selten von nichtdepressiven Patienten geäußert werden. Diese Symptome werden zu 21 Items komprimiert: *traurige Stimmung*, *Pessimismus*, *Versagen*, *Unzufriedenheit*, *Schuldgefühle*, *Schlafbedürfnis*, *Selbsthass*, *Selbstanklagen*, *Selbstmordimpulse*, *Weinen*, *Reizbarkeit*, *sozialer Rückzug und Isolierung*, *Entschlussunfähigkeit*, *negatives Körperbild*, *Arbeitsunfähigkeit*, *Schlafstörungen*, *Ermüdbarkeit*, *Appetitverlust*, *Gewichtsverlust*, *Hypochondrie* und *Libidoverlust*. Der Patient wird aufgefordert, aus jeder Gruppe die Aussage auszuwählen, die seine Gefühle während der beiden letzten Wochen am besten beschreibt (s. Anhang A.1.3 Seite 212). Jedes Item wird auf einer vierstufigen Antwortskala (0 – 3) hinsichtlich dessen Auftreten während der letzten Woche und dessen

¹¹ Die UKU Nebenwirkungsskala wurde von Odd Lingjaerde – einem renommierten norwegischen emeritierten Psychiatrieprofessor – und seinen Mitarbeitern entwickelt.

¹² Aaron T. Beck (geb. 1921) ist Professor Emeritus am Psychopathologischen Institut der University of Pennsylvania. Seine Forschungsgebiete liegen in den Bereichen Psychotherapie, Psychopathologie, Suizidforschung und in der Entwicklung von Diagnoseverfahren. Etwa gleichzeitig mit Albert Ellis (1913-2007) – einem einflussreichen US-amerikanischen Psychologen und Psychotherapeuten – veränderte er die klassische Verhaltenstherapie und ergänzte sie um kognitive Konzepte, die er insbesondere auf die Psychotherapie der Depression anwandte.

Intensität beurteilt. Patienten brauchen nach entsprechender Anleitung ca. 10 bis 15 Minuten, um den Fragebogen auszufüllen. Das Beck Depression Inventar weist eine hohe Reliabilität und Validität auf, die bei Hautzinger et al. (1994) zu finden sind. Was die Normierung des Beck Depression Inventars betrifft, liegen Werte von depressiven Patienten bei Behandlungsbeginn und bei Behandlungsende vor. Der Fragebogen wird durch die Addition der angekreuzten Aussagen ausgewertet. Pro Item geht nur eine, und zwar die am höchsten zählende Aussage in den Summenwert ein. Die Summenwerte des BDI können zwischen 0 und 63 Punkten schwanken. Werte unter 11 Punkte werden generell als unauffällig und als im normalen Bereich angesehen. Werte zwischen 11 und 17 Punkten weisen auf eine milde bis mässige Ausprägung depressiver Symptome hin. Als klinisch relevant gilt der Punktwert von 18 und höher. Obwohl das BDI in der Zwischenzeit in zweiter revidierter Fassung vorliegt (Hautzinger, Keller & Kühner, 2006) wurde für die folgende Arbeit die bislang im deutschen Sprachraum verwendete Fassung (Hautzinger et al., 1994) benutzt.

Symptom-Checkliste (SCL-90-R)

Die Symptom-Checkliste (Derogatis, 1976) ist die weltweit am Häufigsten eingesetzte, mehrdimensionale Skala zur Erfassung verschiedener Aspekte psychischer Beeinträchtigungen. Die revidierte Fassung der Symptom-Checkliste (SCL-90-R) von Franke (1995) misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung während den letzten sieben Tagen. Dabei kann der Befragte für psychische und für körperliche Symptome, die anhand von 90 Items vorgegeben werden, jeweils auf einer 5-Punkte-Skala beurteilen, wie sehr er im vorgegebenen Zeitfenster unter diesen litt (von «überhaupt nicht» bis «sehr stark»). Die Bearbeitung der SCL-90-R dauert üblicherweise ca. 10-15 Minuten und das Instrument bietet ausgewertet einen Überblick über die Symptombelastung der befragten Person in Bezug auf die folgenden neun Skalen und drei globalen Kennwerte (s. Anhang A.1.3 Seite 213). Die 12 Items des ersten Faktors *Somatisierung* beschreiben das Spektrum von einfachen körperlichen Belastungen bis hin zu funktionellen Störungen. Die zweite Skala *Zwanghaftigkeit* enthält zehn Items, die den Bereich zwischen leichten Konzentrations- und Arbeitsstörungen und ausgeprägter Zwanghaftigkeit erfassen. Die dritte Skala *Unsicherheit im Sozialkontakt* enthält insgesamt neun Fragen, die von einer leichten sozialen Unsicherheit bis hin zum Gefühl völliger Unzulänglichkeit und Minderwertigkeit reichen. Die 13 Items der Skala *Depressivität* umfassen das Spektrum zwischen einer gewissen Traurigkeit am einen Pol und schweren Depression am anderen. Empfindungen von körperlich spürbarer Nervosität bis hin zu tiefer Angst werden durch die zehn Items des Faktors *Ängstlichkeit* erfragt. Die sechs Fragen der Skala *Aggressivität/Feindseligkeit* zielen auf die Erhebung des Bereichs zwischen einer allfälligen Reizbarkeit resp. Unausgeglichenheit und ausgeprägter Aggressivität mit feindseligen Aspekten ab. Die sieben Items des Faktors *Phobische Angst* erfragen andauernde und unangemessene Angstgefühle als Reaktion auf bestimmte Objekte oder Situationen, die zu Flucht- oder Vermeidungsverhalten führen. Die achte Skala *Paranoides Denken* erfasst mittels sechs Items Misstrauen und Minderwertigkeitsgefühle bis hin zu ausgeprägtem paranoiden Denken. Der neunte und letzte Faktor *Psychotizismus* schliesslich umfasst zehn Items, die milde Gefühle der Isolation und Entfremdung bis hin zu akut psychotischen Symptomen beschreiben. Nebst diesen neuen Skalen lassen sich erwähntermassen auch drei globale Kennwerte ableiten. Der erste, der *Global Severity Index (GSI)*, misst die grundsätzliche psychische Belastung, indem die Gesamtpunktzahl durch die Anzahl beantworteter Items dividiert wird. Das *Positiv Symptom Total (PST)* gibt an, in wie vielen der insgesamt 90 Items der Proband von einer Belastung berichtet. Der *Positiv Symptom Distress Index (PSDI)*, misst die Intensität der Antworten, indem er die durchschnittliche Ausprägung der subjektiv empfundenen Beeinträchtigung pro Item mit einer Belastung wiedergibt.

State-Trait-Angstinventar (STAI)

Das State-Trait-Angstinventar von Laux, Glanzmann, Schaffner und Spielberger (1981) eignet sich für die Grundlagenforschung, die Persönlichkeitsdiagnostik und die klinische Diagnostik der Angstneigung sowie für die Verlaufskontrolle von Angstzuständen bei therapeutischen Interventionen und pharmakologischen Behandlungen (Brähler et al., 2003). Das STAI besteht aus zwei unabhängigen Skalen mit jeweils 20 Feststellungen. Form-X1 dient zur Erfassung von *Angst als Zustand* (State-Angst) (Beispiel: «Ich bin beunruhigt»); Form-X2 dient zur Erfassung von *Angst als Eigenschaft* (Trait-Angst) (Beispiel: «Mir fehlt es an Selbstvertrauen»). Die Beurteilungen der Feststellungen von Form-X1 erfolgen auf einer vierstufigen Intensitätsskala (*überhaupt nicht, ein wenig, ziemlich, sehr*), die der Form-X2 auf einer vierstufigen Häufigkeitsskala (*fast nie, manchmal, oft, fast immer*). Das Verfahren basiert auf dem *Trait-State-Angstmodell* von Spielberger (1972), in dem der Zusammenhang zwischen Angst als Eigenschaft und Angst als Zustand spezifiziert wird. Angst als Eigenschaft ist in diesem Modell als latente Persönlichkeitsdisposition konzipiert, die der situativen Anregung bedarf, um verhaltenswirksam zu werden. Angst als Eigenschaft und die Qualität von potentiellen Bedrohungssituationen (selbstwertrelevante vs. physisch bedrohliche Stress-Situationen) determinieren gemeinsam die Intensität der Zustandsangstreaktion. Für jede Skala wird ein Summenwert gebildet, der zwischen 20 und 80 variiert. Feststellungen, die in Richtung Angstfreiheit formuliert sind, werden vor der Addition nach der Formel «zu addierender Wert = 5 – angekreuzter Wert» transformiert.

Panik- und Agoraphobieskala (PAS, Patientenfragebogen)

Die Panik- und Agoraphobieskala (PAS) von Borwin Bandelow (1997) wurde bereits auf Seite 81 als Fremdbeurteilungsinstrument ausführlich beschrieben. Der Patientenfragebogen ist mit dieser weiter oben beschriebenen Version identisch.

Geriatrische Depressionsskala (GDS, Kurzform)

Die GDS ist ein Selbstbeurteilungsverfahren, das für das Depressions-Screening, speziell bei älteren Menschen entwickelt wurde (Yesavage et al., 1983; Sheikh & Yesavage, 1986). Die in der Studie verwendete deutsche Version stammt von Gauggel und Birkner (1999) und besteht aus 15 Fragen nach typischen Symptomen eines depressiven Zustandes bei älteren Menschen. Die Fragen sind mit «ja» oder «nein» zu beantworten. Zehn Fragen weisen bei positiver Beantwortung auf Depression hin (Beispiel: «Haben Sie viele Ihrer Interessen und Aktivitäten aufgegeben?»), die übrigen fünf Fragen bei negativer Beantwortung (Beispiel: «Sind Sie meistens zufrieden?») (s. Anhang A.1.3 Seite 214). Inhaltlich beziehen sich die Fragen auf kognitive und affektive Symptome einer Depression; Fragen zu somatischen und vegetativen Symptomen, zur Sexualität, zum Schlaf und zur Suizidneigung sind im Fragebogen nicht enthalten. Der Skalenwert für das Ausmass der depressiven Verstimmung ergibt sich aus der Summe der symptomatisch beantworteten Items (Maximalwert = 15 Punkte). Der Cut-Off-Wert für die hier verwendete Kurzform mit 15 Items liegt gemäss Gauggel und Birkner (1999) bei 6 und mehr Punkten, wobei Brink et al. (1982) eine Punktzahl zwischen 0 – 4 als *normal*, 5 – 8 als *milde*, 8 – 11 als *moderate* und 12 – 15 als *schwere* Depression werten. Gemäss einer Untersuchung von Rule, Harvey und Dobbs (1989) waren die Mittelwerte bei gesunden Personen zwischen 17 und 55 Jahre ähnlich denjenigen normalen Individuen über 65 Jahren. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Anwendung der GDS auch bei jüngeren Leuten möglich ist (Strauss, Sherman & Spreen, 2006).¹³

¹³ Die GDS wurde in über 17 Sprachen übersetzt. Auf der Homepage <http://www.stanford.edu/~yesavage/GDS.html> stehen z. Zt. etwa 40 Übersetzungen der Skala zum Download zur Verfügung und unter <http://www.stanford.edu/~yesavage/GDS.html>

5.2.4 Das AMDP-System und das Diagnosescreeninginstrument M.I.N.I.

Das AMDP-System

Das AMDP-System von der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP) (2007) liegt nun in seiner achten Auflage vor und ist ein Verfahren, das primär zur Erfassung der Psychopathologie im Querschnitt wie im Verlauf dient (Haug & Stieglitz, 1997). Es unterstützt die Diagnosestellung und nützt v. a. der Schweregradeinschätzung der Beeinträchtigung und der Evaluation der Effektivität therapeutischer Interventionen (Strauss & Schumacher, 2005). Das AMDP-System wurde in mehr als zehn Sprachen übersetzt. In unserer Studie wurde es mit Hilfe des halbstrukturierten Interviewleitfadens von Fähndrich und Stieglitz (2007) erhoben. Im Rahmen unserer Studie wurden mehrere ein- bis zweitägige AMDP-Workshops von den Professoren Hans-Joachim Haug und Rolf-Dieter Stieglitz durchgeführt, an denen die Untersucher zu Schulungszwecken teilnahmen. Ebenfalls fanden im Rahmen der Aus-, Fort- und Weiterbildung von Ärzten und klinischen Psychologen interne Trainings zur psychischen Befunderhebung anhand des AMDP-Systems statt (vgl. Haug & Stieglitz, 1997). Das AMDP-System ist das Ergebnis langjähriger intensiver Diskussionen u. a. im Rahmen von Arbeitssitzungen, Kolloquien und Tagungen. Symptomanalysen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität führten schliesslich zu einer Reduktion des Symptomumfanges auf die jetzt vorliegenden 100 Symptome des Psychischen und 40 Symptome des Somatischen Befundes. Der Psychische Befund erfasst als Kernstück des Systems Symptome in den Bereichen *Bewusstseinsstörungen, Orientierungsstörungen, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen, Denkstörungen, Befürchtungen und Zwänge, Wahn, Sinnestäuschungen, Ich-Störungen, Störungen der Affektivität, Antriebs- und psychomotorische Störungen, circadiane Besonderheiten* und andere Störungen als eine Restkategorie. Die Symptome des Psychischen und Somatischen Befundes werden auf einer fünfstufigen Skala bewertet: «nicht vorhanden», «leicht», «mittel» und «schwer». Eine fünfte Kategorie «keine Aussage» steht zur Verfügung, wenn der Patient bezüglich bestimmter Symptome nicht explorierbar ist bzw. wenn nicht hinreichend Informationen vorliegen, um ein Symptom eindeutig zu bewerten. Eine Auswertung auf der Skalenebene umfasst folgende Syndrombestimmungen: *Paranoid-halluzinatorisches Syndrom, depressives Syndrom, psychoorganisches Syndrom, manisches Syndrom, Hostilitätssyndrom, vegetatives Syndrom, apathisches Syndrom* und *Zwangssyndrom*. Darüber hinaus existieren drei übergeordnete Skalen (Faktoren 2. Ordnung): *Paranoid-halluzinatorische Symptomatik, depressive Symptomatik* und *psychoorganische Symptomatik*. Bis heute wird intensive Forschung betrieben und neben der oben angeführten offiziellen Skalenunterteilung von Gebhardt et al. (1983) wurden um die Arbeitsgruppe von Markus Ising in München u. a. auch subsyndromale AMDP-Skalen charakterisiert (vgl. Vlašić, 2007), welche in unserer Studie verwendet wurden.

Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)

Das Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998) wurde als ein kurzes strukturiertes Interview zur Erfassung der hauptsächlichen psychiatrischen Achse-I-Störungen im DSM-IV und ICD-10 konzipiert. Es wurden Validierungs- und Reliabilitätsstudien durchgeführt, die das M.I.N.I. mit dem SCID-I bzw. SCID-II für DSM-IV und mit dem CIDI für ICD-10 verglichen (Sheehan et al., 1997; Lecrubier et al., 1997).¹⁴ Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass das M.I.N.I.

www.stanford.edu/~yesavage/Testing.htm besteht die Möglichkeit, die Skala online auszufüllen und die Ergebnisse nach der automatischen Auswertung auszudrucken.

¹⁴ Der *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* ist ein halbstrukturiertes klinisches Interview für die Erfassung der DSM-IV Achse I Hauptdiagnosen (SCID-I) bzw. die Erfassung der DSM-IV Achse II Persönlichkeitsdiagnosen. Im deutschsprachigen Raum werden die von Hans-Ulrich Wittchen, Zaudig und Fydrich (1997) übersetzten Versionen (SKID-I bzw. SKID-II) verwendet. Das *Composite International*

annehmbar hohe Validierungs- und Reliabilitätswerte hat, dass es aber in einer wesentlich kürzeren Zeit durchgeführt werden kann (ca. 15 Minuten) als die oben angeführten Instrumente. Das M.I.N.I. ist in Module eingeteilt. Diese sind durch Buchstaben gekennzeichnet, welche jeweils zu einer diagnostischen Kategorie gehören. Zu Beginn jeder psychiatrischen Kategorie werden Screeningfragen gestellt, die je nach Antwort durch weitere Fragen ergänzt werden. Die Antwortalternativen sind «ja» oder «nein», wobei jeweils je nach Anzahl der bejahten Kriterien eine Diagnose gestellt werden kann. In der folgenden Arbeit wurde die deutsche Übersetzung des Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I., German Version 5.0.0) von Ackenheil, Stotz, Dietz-Bauer und Vossen (1999) benutzt.

5.3 Statistische Methoden der Stufenplanstudie

5.3.1 Statistische Analyse

Die Analyse der erhobenen Daten erfolgte mittels *PASW Statistics*TM 17.0 (Predictive Analytics Software, 2009) – der neuen Version der Software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) für Windows. Folgende statistische Auswertungsschritte wurden zur Analyse der Stufenplanstudie vorgenommen. Die Auswertung umfasste neben deskriptiven Massen (Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler) nicht-parametrische und parametrische Mittelwertsvergleiche zwischen Patienten verschiedener Behandlungsgruppen. Im Folgenden sollen die einzelnen statistischen Verfahren, die zur Anwendung kamen, aufgeführt werden:

Überlebenszeitanalyse Die Analyse der Überlebensdaten (*survival analysis*), d. h. die Zeit bis zur Remission bzw. Response wurde mittels Cox-Regression berechnet. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Die Daten wurden in einem ersten Schritt mittels «Intention-to-treat-Analyse» (ITT) und in einem zweiten Schritt mittels «Per-protocol-Analyse» (PPA) ausgewertet.

Kolmogorov-Smirnov-Test Um die Annahme der Normalverteilung zu prüfen, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test auf die Differenzen_{Post-Prä} angewandt.

Gepaarte t-Test Der prä-post-Vergleich der Daten der Standardbatterie wurde mittels Gepaarten t-Tests berechnet. Es wurden dafür die individuellen Veränderungen (post - prä Werte) analysiert. Je nach untersuchtem Fragebogen wurden hohe oder niedrige Messwerte (Alternativhypothese_{H1}) erwartet, was mit den entsprechenden Differenzen zu folgendem Hypothesenpaar führte: $H_0: \delta = 0$ und $H_1: \delta < 0$ bzw. > 0 (je nach Fragebogen).

Zwei-Stichproben t-Test für unabhängige Stichproben Um Unterschiede zwischen der Experimentalgruppe und Kontrollgruppe bezüglich der ermittelten Differenzen_{Post-Prä} zu untersuchen wurde der Zwei-Stichproben-t-Test für unabhängige Stichproben angewandt.

Lineare gemischte Modelle für Messwiederholungsdaten Da die Fragebögen im Laufe der Wochen bei einem Patienten unregelmässig und über verschieden lange Zeitintervalle (1 Woche bis 18 Wochen) abgegeben wurden und die Skalen stetig sind, habe ich mich entschieden die Linear gemischten Modelle für longitudinale Daten anzuwenden. Die Kovariablen «Woche», «Gruppe» (0/1) und die Wechselwirkung «Gruppe*Woche» sowie der zufällige Achsenabschnitt wurden analysiert. Der zufällige Achsenabschnitt widerspiegelt den konstanten Gesamteinfluss von Eigenschaften des Patienten auf die wiederholt gelieferten Ergebnisse des Fragebogens.

Diagnostic Interview (CIDI) ist ein umfassendes voll-strukturiertes klinisches Interview für das Erfassen psychischer Diagnosen, welches von der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organisation*, WHO) für nicht-professionelle Interviewer erstellt wurde.

Mann-Whitney-U-Test Für die Untersuchung der Nebenwirkungen und des Medikamentenkonsums wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt. Alle p-Werte im Bereich $0.01 < p < 0.05$ werden mit * bezeichnet, hingegen p-Werte < 0.01 mit **.

5.3.2 Theoretische Ausgangsüberlegungen

Analyse von Überlebensdaten

Bei der Analyse von Überlebensdaten geht es allgemein um die Fragestellung «Wie lange dauert es, bis ein definiertes Ereignis (hier: Response oder Remission) eintritt?» Bei jedem Patienten werden die Zeitpunkte «Beginn» und «Ende» der Beobachtung sowie der Status bei Ende der Beobachtung (0 = Ereignis ist nicht eingetreten bzw. unvollständige «zensierte» Beobachtung; 1 = Ereignis ist zu diesem Zeitpunkt eingetreten) notiert. Das Cox Modell ist eine gut etablierte statistische Methode um die Beziehung zwischen dem Überleben eines Patienten, also Response oder Remission und verschiedenen erklärenden Variablen zu untersuchen. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Überlebensdatenanalyse durchgeführt, um die Zeit zwischen dem Eintritt der Patienten in die Studie und dem nachfolgenden Ereignis der Response bzw. Remission zu berechnen. Diejenigen Überlebenszeiten, in denen sich während der festgelegten Studiendauer keine Remission oder Response ereignete, wurden zensiert. Mit dem Cox Modell konnte in der vorliegenden Studie die beiden Gruppen (Experimental- und Kontrollgruppe) miteinander bezüglich des Algorithmus untersucht werden. Die Kaplan-Meier Methode erlaubte es uns schliesslich aus den beobachteten Überlebenszeiten (inkl. zensierten) eine Schätzung der Remissionswahrscheinlichkeit der Patientenstichproben zu berechnen (Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebensfunktion). Mittels Kaplan-Meier-Methode wurde eine sog. Überlebenskurve erstellt. Ein positiver Regressionskoeffizient (b) für eine erklärende Variable bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit einer Remission hoch und die Prognose für hohe Werte in unserem Beispiel gut ist. Umgekehrt impliziert ein Regressionskoeffizient mit negativem Vorzeichen eine schlechtere Prognose für Patienten mit höheren Werten dieser Variablen.

Der Gepaarte t-Test

Für den Vergleich von Daten die am selben Menschen gewonnen werden, also nicht unabhängig sind, eignet sich die Anwendung des Gepaarten t-Tests (Gasser & Seifert, 2003). Der Gepaarte t-Test dient zum Vergleich von zwei gepaarten Messungen, vor und nach einem Therapieversuch. Dieser Test berücksichtigt, dass sich jeweils zwei Werte, die man intraindividuell misst, ähnlicher sind, als Werte, die bei unterschiedlichen Studienteilnehmern gemessen wurden (interindividueller Unterschied) (Müllner, 2005). Diesen Test darf man anwenden, wenn die Werte dieser Variablen annähernd einer Normalverteilung folgen.

Nullhypothese und Alternativhypothese

Der Beweis, dass ein beobachteter Unterschied nicht durch Zufall verursacht, sondern wahr ist, kann nur indirekt geführt werden. Wir können nicht beweisen, dass sich beobachtete Gruppen hinsichtlich eines Merkmals unterscheiden. Man kann aber zeigen, dass diese Gruppen wahrscheinlich nicht gleich sind. Ist die Nullhypothese (z. B. zwei Gruppen haben die gleiche Altersverteilung) wahr, dann ist der beobachtete Unterschied lediglich Ausdruck der Zufallsschwankung. Die Alternativhypothese (z. B. zwei Gruppen haben nicht die gleiche Altersverteilung) gilt dann, wenn man die Nullhypothese widerlegen kann. Zum Widerlegen der Nullhypothese führt man einen geeigneten statistischen Test durch.

Das Ergebnis des statistischen Tests ist letztlich der sogenannte p-Wert. Der p-Wert beschreibt die Wahrscheinlichkeit (p wie *Probability*), den Unterschied der beobachteten Grösse (oder noch grösser) zu entdecken, obwohl kein Unterschied besteht. Wenn man einen «Unterschied beobachtet, obwohl er nicht besteht», heisst das, der Unterschied ist nicht echt, sondern lediglich Ausdruck der Zufallsschwankung. Ein kleiner p-Wert bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit gering ist, einen Unterschied der beobachteten Grösse (oder noch grösser) zu entdecken, obwohl er nicht vorhanden ist. Wenn der p-Wert kleiner als 5 % ist, kann man die Nullhypothese ablehnen. Wenn man die Nullhypothese wegen der geringen Wahrscheinlichkeit ablehnen kann, gilt die Alternativhypothese – es besteht ein Unterschied. Der statistische Test ist also ein Vorgehen um nachzuweisen, ob die Daten, die wir untersuchen mit unserer Nullhypothese kompatibel sind (Müllner, 2005).

Der p-Wert

Der p-Wert ist ein Mass für die Wahrscheinlichkeit einen Unterschied zu beobachten, obwohl in Wirklichkeit doch kein Unterschied vorhanden ist. Ein p-Wert < 0.05 gilt als «statistisch signifikant». Der p-Wert beschreibt den sogenannten Typ I Fehler (oder α -Fehler), also dass man einen Unterschied rein zufällig beobachtet, obwohl er eigentlich nicht besteht. Bei dem angenommenen α -Fehler von 5 % bedeutet das, dass 1 von 20 Signifikanztests «positiv» ist, obwohl kein Unterschied besteht. Im Gegensatz dazu gibt es den Typ II Fehler (oder β -Fehler), der die Wahrscheinlichkeit beschreibt, einen Unterschied zu übersehen, obwohl er besteht. Die sogenannte Power wird im Wesentlichen durch die Studiengrösse und durch die Grösse des zu erwartenden Effektes beeinflusst (Müllner, 2005). Die Deutsche Gesellschaft für Psychologie empfiehlt die Ergebnisdarstellung neben der Beurteilung wie etwa «statistisch signifikant» oder auch «statistisch insignifikant» dahingehend zu modifizieren, dass jeweils angegeben wird, ob die Null- oder die Alternativhypothese des durchgeführten statistischen Hypothesentests angenommen wurde (Deutsche Gesellschaft für Psychologie, 2007).

Die Teststärke

Die Teststärke (*power*) einer Studie ist ein wichtiger Bestandteil in der Planung von Studien. Wenn die Power zu gering ist, kann man einen Effekt oft nicht nachweisen, obwohl er vorhanden ist. Der Beta-Fehler gibt an, wie gross die Wahrscheinlichkeit ist, einen Unterschied nicht zu entdecken (zu übersehen), obwohl er vorhanden ist. Die Power errechnet sich aus $1 - \beta$, bzw. wenn man Prozent anstelle von Fraktionen verwendet $100 \% - \text{Beta (in \%)}$. Für einen Beta- oder Typ II Fehler von 20 % ist die Power daher 80 % ($= 100 \% - 20 \%$). Im Rahmen einer Studie mit 80 % Power (oder 0.8 als Fraktion angegeben) ist die Wahrscheinlichkeit einen Unterschied zu entdecken, wenn er vorhanden ist, 80 %. Definitionsgemäss sollte diese Wahrscheinlichkeit 80 % oder mehr betragen. Die Forderungen nach Kontrolle der Teststärke und der Beachtung von Effektgrössen finden sich explizit auch in den Richtlinien der American Psychological Association (American Psychological Association, 2001, S. 24). Empfohlen wird, vor einer Untersuchung die Teststärkenanalyse durchzuführen und das Signifikanzniveau α a priori festzulegen. Die Deutsche Gesellschaft für Psychologie formuliert es folgendermassen:

«Das Ziel der Überlegungen besteht darin, relativ zu den verfügbaren Ressourcen die Wahrscheinlichkeit für falsche positive (oder falsche negative) Entscheidungen durch den Einsatz von Kontrollmassnahmen zu minimieren. Um dieses Ziel erreichen zu können, sind bereits auf der statistischen Ebene die beiden bedingten statistischen Fehlerwahrscheinlichkeiten α für einen Fehler 1. Art, nämlich die irrtümliche Zurückweisung der Nullhypothese (H_0), und β für einen Fehler 2. Art, nämlich die irrtümliche Beibehaltung der H_0 , simultan zu kontrollieren; diese Simultankontrolle, für deren Durchführung auch ein Mindest-

(H_1) oder Höchstwert (H_0) der jeweiligen Effektgrösse benötigt wird, bezeichnet man als Teststärkenanalyse (*power analysis*) (Deutsche Gesellschaft für Psychologie, 2007, S. 34).»

Berechnung der Stichprobengrösse

Für die Stichprobenberechnung benötigt man folgende Angaben: (1) die Power, (2) die Grösse des Effektes in der nicht exponierten Gruppe, (3) die Grösse des Effektes in der exponierten Gruppe, (4) den Grenzwert des Typ I Fehlers, (5) wie viele Patienten voraussichtlich verloren gehen werden und (6) ob Interim Analysen vorgesehen sind (Müllner, 2005). Die Power sollte 80 % oder mehr betragen. Die Grösse des Effektes sowohl in der exponierten als auch in der nicht exponierten Gruppe sollte geschätzt werden. Der Grenzwert des Typ I Fehlers muss, um zu vermeiden, dass ein zufälliges Ergebnis beobachtet wird, quantifiziert werden. Üblicherweise wird das 5 % oder das 1 % Niveau ($p < 0.05$ oder 0.01) angenommen. Im Verlauf der Studie sollten prinzipiell nicht mehr als 20 % der Patienten verloren gehen, sonst sind die Ergebnisse hinsichtlich ihrer Gültigkeit nicht mehr beurteilbar. Daher ist es ratsam, eine realistische Patientenverlustrate in die Fallzahlschätzung einfließen zu lassen. Wenn schliesslich Zwischen- oder Interim Analysen eingeplant werden, so steigt die Wahrscheinlichkeit des Typ I Fehlers. Durch oftmaliges Nachschauen entdecken Sie durch Zufallsvariabilität einen Effekt, der nicht vorhanden ist. In diesem Fall sollte die Stichprobengrösse angepasst werden. Als Faustregel gilt, dass bei zwei Zwischenanalysen und einer abschliessenden Analyse ein p-Wert von 0.02 für die Stichprobenberechnung verwendet werden sollte (Müllner, 2005). In unserer Studie war keine Zwischenanalyse geplant.

Ergebnisse der Teststärkenanalyse

Die Teststärke (*power*) wurde als das konservativste Ergebnis zwischen der Experimentalgruppe (Standard stepwise drug treatment regimen, SSTR) und Kontrollgruppe (Treatment as usual, TAU) berechnet. Eine signifikante Besserung wurde als $\text{HAMD}_{21} \leq 8$ definiert, was als Remission betrachtet werden kann. Dieser Cut-off-Wert wurde deshalb gewählt, weil er klinisch relevant ist, eine einfache Interpretation der Ergebnisse ermöglicht und konservativ ist. Entsprechend der Literatur zu diesem Thema kann eine Remission innerhalb von 14 Wochen unter Standardbehandlung bei 50 % der Patienten erwartet werden. Unter einer optimierten algorithmusgestützten Behandlung wird für denselben Zeitraum eine Remission bei 75 % der Patienten erwartet. Demzufolge wird ein Unterschied zwischen der SSTR und TAU von 0.25 angenommen (0.75 versus 0.50). Dieser Effekt wurde als kleinstmöglicher Wert gewählt, welcher noch entdeckt werden kann in dem Sinne, dass jedem anderen tiefer liegenden Effekt keine klinisch relevante oder substanzielle Bedeutung zukommt. Eine solche Effektstärke (*effect size*) wurde für unsere Untersuchung als angemessen erachtet, weil sie in diesem Forschungsgebiet erwartet werden kann. Bei der vorliegenden Studie besagt die Nullhypothese (H_0), dass beide Behandlungsgruppen bezüglich deren Remissionsanteil identisch sind. Die Fallzahlberechnung bezog sich daher auf die Zeit bis zur Remission (RZ). Für die Fallzahlbestimmung der RZ wurde eine gruppenhomogene Standardabweichung von vier Wochen zugrunde gelegt. Als klinisch bedeutsam wurde ein Mittelwertsunterschied von zwei Wochen zwischen beiden Gruppen angesehen. Dies entspricht einer Effektstärke von $d = 0.50$. Die gewünschte Power betrug 0.80. Die Hypothese der Projektbeschreibung lässt sich für die RZ wie folgt formulieren: $\text{RZ in Arm I} < \text{RZ in Arm II}$. Es handelt sich um eine gerichtete Hypothese, so dass einseitig getestet werden konnte. Dem globalen Fehler-I-Risiko entspricht ein adjustierter α -Wert für die zwei Einzelvergleiche von jeweils 0.025 % (Diehl & Arbinger, 2001; Bortz, 2005). Die Fallzahlberechnung wurde mit dem Programmpaket SAS Version 6.12 für Windows NT unter Verwendung des Moduls UnifyPow (O'Brien, 1998) berechnet.¹⁵ Dabei wurde von einem balancierten Design mit gleichen

¹⁵ Homepage von UnifyPow – A SAS Module for Sample-Size Analysis unter: <http://www.bio.ri.ccf.org/power.html>.

Fallzahlen in allen vier Armen ausgegangen. Um die Hypothese mit den genannten Voraussetzungen prüfen zu können, sind 32 Fälle pro Arm notwendig. Um unter Einbezug verschiedener Kontrollfaktoren auch nach den übrigen Outcome-Kriterien auswerten zu können, sollten unter Berücksichtigung zu erwartender Dropout-Fälle in den Algorithmusgruppen jeweils 50 Patienten pro Behandlungsgruppe eingeschlossen werden. Der Umfang der angestrebten Gesamtstichprobe betrug folglich jeweils $N = 100$ Patienten. Für die Teilstudie Genetik waren für eine ausreichende Power höhere Fallzahlen notwendig, so dass die Daten in Kooperation mit der Charité in Berlin ausgewertet wurden.

6 Ergebnisse der Stufenplanstudie

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Stufenplanstudie aufgeführt. Nach der Darstellung der deskriptiven Daten werden die primären und sekundären Outcome-Messungen beschrieben.

6.1 Beschreibung der Stichproben

Patientenaufnahme und Rekrutierung

Im zweijährigen Rekrutierungszeitraum¹, von Februar 2007 bis Februar 2009 wurden insgesamt 1'150 Patienten für eine Studienteilnahme abgeklärt. Davon gaben 85 Patienten, die wegen einer depressiven Episode stationär in der Clenia Privatklinik Schlössli in Oetwil am See aufgenommen wurden, ihr Einverständnis zur Teilnahme an der monozentrischen Zürcher Stufenplanstudie. Gemäss Randomisierung konnten 42 Patienten der Experimentalgruppe und 43 Patienten der Kontrollgruppe zugeteilt werden. Die mittlere Studiendauer betrug für die Experimentalgruppe 57.33 (SD = 29.90) und für die Kontrollgruppe 68.67 (SD = 36.45) Tage. Im Durchschnitt konnten die Studienpatienten somit über ca. neun Wochen (M = 63.07 Tage, SD = 33.67 Tage) untersucht werden, wobei einige Patienten bereits während dem stationären Klinikaufenthalt entlassen wurden und ambulant an den weiteren Untersuchungen teilnahmen.

Die Rekrutierung erfolgte aus den täglichen Patientenaufnahmen in die Klinik (im Durchschnitt ca. 10 Aufnahmen pro Tag) über alle Stationen. Daraus wurden diejenigen Patienten, welche die Einschlusskriterien (u. a. depressive Episode) erfüllten, selektioniert und für das Einholen der Einverständniserklärung aufgesucht. Monatlich wurden ca. 100 Patienten abgeklärt, wobei Rekrutierungspausen von ein bis zwei Wochen vorkamen.

Die Untersuchungen fanden wöchentlich bis zum Bestätigungsrating zwei Wochen nach der Remission der Symptome (Remissionskriteriums: $\text{HAMD} \leq 8$) statt. Die maximale Studiendauer war auf 18 Wochen festgelegt. Eine Nachuntersuchung (Follow-up) erfolgte nach ca. 6 Monaten bei denjenigen Patienten ($n = 37$), die an der neuropsychologischen Studie (s. Teil III Seite 129) teilnahmen.

Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Tabellen 6.1 Seite 93, Tabelle 6.2 Seite 94 und Tabelle 6.3 Seite 95 geben einen Überblick über die demographischen und klinischen Charakteristiken jeder Gruppe zum Zeitpunkt des Studieneintritts (Baseline). Gemäss CONSORT Statement (Altman et al., 2001, S. 680) sollten keine Signifikanztests der Baselinedifferenzen vorgenommen werden. Aus diesem Grund wurden keine statistischen Tests verwendet, um die Kontrollgruppe mit der Experimentalgruppe bezüglich Baselinedaten zu vergleichen. Dies wird gemäss neuesten Untersuchungen nicht mehr empfohlen (Pocock, Assmann, Enos & Kasten, 2002; Altman & Dore, 1990; Senn, 1994)² Es ist in der Tat falsch zu meinen, man müsse die Ähnlichkeit der Gruppen bezüglich der Baseline statistisch prüfen. Der Zweck statistischer Test besteht darin,

¹ Einschluss des ersten Patienten am 08.02.2007 und letzten Patienten am 06.01.2009.

² Stephen Senn formuliert es wie folgt: „Once the data from a clinical trial are available for analysis it is common practice to carry out ,tests of baseline homogeneity‘ on prognostic covariates before proceeding to analyse the effects of treatment on outcome variables. It is argued that this practice is philosophically unsound, of no practical value and potentially misleading (Senn, 1994).“

Vorhersagen über Populationen zu machen, die auf Daten der entsprechenden Stichprobe basieren. Man versucht, etwas über Populationen aufgrund der Beobachtungen aus der Stichprobe zu sagen. Eine Überprüfung der Baseline-Daten hat mit dieser Konzeption nichts gemeinsam. Die Ähnlichkeiten der Stichproben können von Auge bezüglich der erhobenen demographischen Variablen untersucht werden. Ein statistisch nicht signifikantes Merkmal muss nicht unbedingt unwichtig sein. Dies trifft auch auf das Gegenteil zu: Ein statistisch signifikantes Merkmal muss nicht unbedingt wichtig sein (Pocock et al., 2002).

Die Patienten der Experimentalgruppe ($n = 42$) setzten sich aus 24 Frauen (57 %) und 18 Männern (43 %) zusammen. Das durchschnittliche Alter bei Studieneinschluss lag bei 44 (± 11.66) (von 18 bis 64) Jahren. Die Patienten der Kontrollgruppe ($n = 43$) setzten sich aus 25 Frauen (58 %) und 18 Männern (42 %) zusammen. Das durchschnittliche Alter bei Studieneinschluss lag bei 46 (± 13.82) (von 21 bis 78) Jahren. Der Baseline-Mittelwert der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD₂₁) betrug in der Experimentalgruppe 21.15 (SD = 7.78) und in der Kontrollgruppe 22.77 (SD = 7.01). Die weiteren demographischen und klinischen Charakteristiken können aus den folgenden Tabellen entnommen werden (Tabellen 6.1 Seite 93, Tabelle 6.2 Seite 94 und Tabelle 6.3 Seite 95). Tabelle 6.4 Seite 96 zeigt die Diagnosen der Zürcher Stufenplanstudie gemäss M.I.N.I.

Ein- und Ausschlüsse der Patienten

Abbildung 6.1 Seite 98, welche gemäss CONSORT Empfehlungen (Moher et al., 2001; Altman et al., 2001) erstellt wurde, zeigt als Flussdiagramm («Flow chart») die ein- und ausgeschlossenen Patienten im Verlauf der randomisierten Stufenplanstudie. Aus diesem Flussdiagramm kann die Anzahl Patienten abgelesen werden, die bereits bei der Zuordnung oder erst später beim «Follow-up» verloren gingen und aus den genannten Gründen nicht in die Analyse einbezogen werden konnten. Nachfolgend sollen die Studienaussitzer (ab hier «Dropouts» genannt) anhand der Studienphasen einzeln beschrieben werden (s. Tabelle 6.6 Seite 99).³

Aufnahme: Die Gesamtzahl der für den Studieneinschluss abgeklärten Patienten betrug 1'150 (Externe Validität). Die Mehrzahl erfüllte die Einschlusskriterien nicht ($n = 915$), lehnten die Studie ab ($n = 100$) oder konnten aus anderen Gründen nicht untersucht werden ($n = 50$). Davon blieben lediglich 85 Patienten für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe (Experimentalgruppe $n = 42$, Kontrollgruppe $n = 43$) zur Verfügung.

Zuordnung: Im Rahmen der Zuordnung mussten weitere 10 Patienten (Experimentalgruppe $n = 6$, Kontrollgruppe $n = 4$) aus folgenden Gründen [Rückzug der Einverständniserklärung (*withdrawal of consent*) $n = 5$, vorzeitige Entlassung (*premature discharge*) $n = 3$, Diagnoseänderung (*change of diagnosis*) $n = 2$] ausgeschlossen werden.

Follow-up: Der Nachbeobachtung sind insgesamt 19 Patienten abhanden gekommen (Experimentalgruppe $n = 12$, Kontrollgruppe $n = 7$). In dieser Follow-up-Phase konnten die Daten von insgesamt 7 Patienten (Experimentalgruppe $n = 5$, Kontrollgruppe $n = 2$) wegen vorzeitiger Entlassung nicht mehr weiter erhoben werden. Diese Patienten liessen sich nach ihrem Austritt nicht mehr ausfindig machen und wurden als «lost to follow-up» gekennzeichnet.⁴ Darüber hinaus entfielen in dieser Phase aus verschiedenen Gründen [Rückzug der Einverständniserklärung (*withdrawal of consent*) $n = 6$, Protokollverletzung (*protocol violation*) $n = 1$, Nebenwirkungen (*side effects*) $n = 1$, Diagnoseänderung (*change of diagnosis*) $n = 2$, oder Suizid (*suicide*) $n = 1$] weitere 12 Patienten (Experimentalgruppe

³ Im medizinischen Fachjargon werden Studienteilnehmer, die aus einer Studie ausscheiden, als «Dropouts» bezeichnet.

⁴ Lost to follow-up ist ein häufiger Grund für das Fehlen von Daten in klinischen Studien und wird durch Patienten bedingt, welche für die Nachbeobachtung verloren gegangen sind und dadurch die Datensammlung nicht wie geplant weitergeführt werden konnte.

VARIABLEN	STICHPROBEN	
	Experimentalgr. (n=42)	Kontrollgr. (n=43)
Alter , M \pm SD, Jahre	43.88 \pm 11.66	46.40 \pm 13.82
<i>Altersverteilung</i>	18-64	21-78
<i>18-45, n</i>	24	22
<i>45-65, n</i>	18	21
Geschlecht		
<i>Frauen, n (%)</i>	24 (57.1)	25 (58.1)
<i>Männer, n (%)</i>	18 (42.9)	18 (41.9)
Zivilstand , n (%)		
<i>ledig</i>	15 (35.7)	12 (27.9)
<i>verheiratet/zusammen lebend</i>	11 (26.2)	18 (41.9)
<i>geschieden/getrennt lebend</i>	14 (33.3)	12 (27.9)
<i>verwitwet</i>	2 (4.8)	1 (2.3)
Konfession , n (%)		
<i>römisch-katholisch</i>	8 (19.0)	17 (39.5)
<i>reformiert-evangelisch</i>	16 (38.1)	11 (25.6)
<i>jüdisch</i>	1 (2.4)	-
<i>muslimisch</i>	4 (9.5)	-
<i>konfessionslos/unbekannt</i>	13 (30.9)	15 (34.9)
Klasse , n (%)		
<i>allgemein</i>	29 (69.0)	27 (62.8)
<i>halbprivat</i>	10 (23.8)	8 (18.6)
<i>privat</i>	3 (7.1)	8 (18.6)
Bildungsniveau , M \pm SD, Jahre	12.12 \pm 1.88	12.51 \pm 1.83
<i>bis 9 Jahre, n (%)</i>	5 (11.9)	2 (4.7)
<i>bis 12 Jahre, n (%)</i>	33 (78.6)	35 (81.4)
<i>bis 15 Jahre, n (%)</i>	-	1 (2.3)
<i>bis 17 Jahre, n (%)</i>	4 (9.5)	5 (11.6)
Anstellungsstatus , n (%)		
<i>angestellt</i>	29 (69.0)	24 (55.8)
<i>in Ausbildung/Lehre</i>	1 (2.4)	2 (4.7)
<i>selbständig erwerbend</i>	1 (2.4)	1 (2.3)
<i>nicht berufstätig/arbeitslos</i>	1 (2.4)	2 (4.7)
<i>Hausfrau/mann</i>	3 (7.1)	3 (7.0)
<i>pensioniert</i>	1 (2.4)	7 (16.3)
<i>IV-Bezug</i>	2 (4.8)	4 (9.3)
Ethnie/Adoption , n (%)		
<i>Weiss</i>	42 (100.0)	43 (100.0)
<i>Adoption</i>	2 (4.8)	1 (2.3)

Tabelle 6.1: Anzahl (n), Prozente (%), Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der soziodemographischen und klinischen Daten der beiden randomisierten Stichproben bei Studieneinschluss

FORTS. I VARIABLEN	STICHPROBEN	
	Experimentalgr. (n=42)	Kontrollgr. (n=43)
Erste Nationalität/Muttersprache, n (%)		
<i>Schweiz/Deutsch</i>	33 (78.6)	35 (81.4)
<i>Deutschland/Deutsch</i>	1 (2.4)	3 (7.0)
<i>Österreich/Deutsch</i>	-	1 (2.3)
<i>Lichtenstein/Deutsch</i>	-	2 (4.7)
<i>Italien/Italienisch</i>	-	1 (2.3)
<i>Portugal/Portugiesisch</i>	1 (2.4)	1 (2.3)
<i>Türkei/Türkisch</i>	2 (4.8)	-
<i>Somalia/Somalisch</i>	1 (2.4)	-
<i>Mazedonien/Albanisch</i>	1 (2.4)	-
<i>Bosnien/Jugoslawisch</i>	1 (2.4)	-
<i>Niederlande/Holländisch</i>	1 (2.4)	-
<i>Dänemark/Dänisch</i>	1 (2.4)	-
Einkommen, n (%)		
<i>1001– 2000</i>	2 (4.8)	3 (7.0)
<i>2001– 3500</i>	14 (33.3)	9 (20.9)
<i>3500– 5000</i>	7 (16.7)	17 (39.5)
<i>über 5000</i>	12 (28.6)	11 (25.6)
<i>unbekannt</i>	7 (16.7)	3 (7.0)
Tod naher Angehöriger, n (%)		
<i>nein</i>	20 (47.6)	12 (27.9)
<i>im vergangenen Jahr</i>	3 (7.1)	6 (14.0)
<i>in den letzten 5 Jahren</i>	5 (11.9)	10 (23.3)
<i>vor über 5 Jahren</i>	4 (9.5)	7 (16.3)
<i>unbekannt</i>	10 (23.8)	8 (18.6)
Psychische Erkrankung in der Familie, n (%)		
<i>nein</i>	17 (40.5)	19 (44.2)
<i>Vater</i>	3 (7.1)	3 (7.0)
<i>Mutter</i>	6 (14.3)	5 (11.6)
<i>beide Elternteile</i>	3 (7.1)	2 (4.7)
<i>Onkel/Tante</i>	-	1 (2.3)
<i>Grosseltern</i>	-	1 (2.3)
<i>Geschwister(n)</i>	1 (2.4)	2 (4.7)
<i>unbekannt</i>	12 (28.6)	10 (23.3)
Wohnsituation, n (%)		
<i>allein und/oder mit Kind(er)</i>	20 (47.6)	21 (48.8)
<i>mit Partner(in) und/oder Kind(er)</i>	15 (35.7)	19 (44.2)
<i>unbekannt</i>	7 (16.7)	3 (7.0)
Wohnort, n (%)		
<i>Stadt</i>	7 (16.7)	7 (16.3)
<i>Land</i>	26 (61.9)	28 (65.1)
<i>Agglomeration</i>	9 (21.4)	8 (18.6)

Tabelle 6.2: Anzahl (n), Prozente (%), Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der soziodemographischen und klinischen Daten der beiden randomisierten Stichproben bei Studieneinschluss

FORTS. II VARIABLEN	STICHPROBEN	
	Experimentalgr. (n=42)	Kontrollgr. (n=43)
Anzahl Kinder, n (%)		
<i>keine</i>	20 (47.6)	19 (44.2)
<i>1</i>	5 (11.9)	8 (18.6)
<i>2</i>	5 (11.9)	7 (16.3)
<i>3</i>	7 (16.7)	3 (7.0)
<i>4</i>	1 (2.4)	2 (4.7)
<i>unbekannt</i>	4 (9.5)	4 (9.3)
Anzahl Geschwistern, n (%)		
<i>keine</i>	2 (4.8)	4 (9.3)
<i>1</i>	6 (14.3)	13 (30.2)
<i>2</i>	5 (11.9)	4 (9.3)
<i>3</i>	8 (19.0)	3 (7.0)
<i>4</i>	3 (7.1)	3 (7.0)
<i>5</i>	-	1 (2.3)
<i>6</i>	-	1 (2.3)
<i>unbekannt</i>	18 (42.9)	14 (32.6)
Antidepressiva, n (%)		
<i>in den letzten 4 Wochen</i>	35 (83.3)	38 (88.4)
<i>keine</i>	1 (2.4)	-
<i>unbekannt</i>	6 (14.3)	5 (11.6)
Andere Psychopharmaka, n (%)		
<i>ja</i>	8 (19.0)	8 (18.6)
<i>nein</i>	28 (66.7)	30 (69.8)
<i>unbekannt</i>	6 (14.3)	5 (11.6)
Erstmanifestation		
<i>Alter bei Erstmanifestation, M \pmSD, Jahre</i>	36.91 \pm 10.28	39.08 \pm 15.10
<i>unbekannt, n</i>	7 (16.7)	3 (7.0)
<i>Erstmanifestation bis heute, M \pmSD, Jahre</i>	7.71 \pm 8.36	6.95 \pm 8.36
<i>unbekannt, n</i>	7 (16.7)	3 (7.0)
Einweisung, n (%)		
<i>von zu Hause/Hausarzt</i>	33 (78.6)	41 (95.3)
<i>vom Spital</i>	4 (9.5)	-
<i>von Psychiatrische Klinik</i>	5 (11.9)	2 (4.7)
Anzahl Klinikaufenthalte in Vorgeschichte, n (%)		
<i>Erstaufnahme</i>	32 (76.1)	29 (67.4)
<i>bis 2 Aufnahmen</i>	4 (9.5)	8 (18.6)
<i>bis 3 Aufnahmen</i>	4 (9.5)	1 (2.3)
<i>bis 4 Aufnahmen</i>	2 (4.8)	1 (2.3)
<i>mehr als 5 Aufnahmen</i>	-	4 (9.3)
Dauer jetzige Episode, M \pmSD, Monate	2.79 \pm 2.41	7.62 \pm 19.34
<i>unbekannt, n (%)</i>	9 (21.4)	4 (9.3)
HAMD₂₁, M \pmSD	21.15 (7.78)	22.77 (7.01)

Tabelle 6.3: Anzahl (n), Prozente (%), Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der soziodemographischen und klinischen Daten der beiden randomisierten Stichproben bei Studieneinschluss

Psychische Störung	Zeitkriterium	Anzahl Patienten
Episode einer Major Depression	Letzte 2 Wochen	n=77
- <i>Depressive Episode</i>		n=39
- <i>Rezidivierende depressive Störung</i>		n=39
- <i>mittel</i>		n=50
- <i>mit somatischem Syndrom</i>		n=7
- <i>schwer</i>		n=27
- <i>mit psychotischen Symptomen</i>		n=3
Dysthymie	Letzte 2 Jahre	n=0
Suizidalität	Aktuell	n=14
(Hypo)Manische Episode	Lifetime und Aktuell	n=0
Panikstörung	Lifetime und Aktuell	n=3
Agoraphobie	Aktuell	n=3
Soziale Phobie (soz. Angststörung)	Aktuell	n=0
Spezifische Phobie	Aktuell	n=0
Zwangsstörung	Aktuell	n=2
Generalisierte Angststörung	Aktuell	n=2
Alkoholabhängigkeit	Aktuell	n=8
Alkoholmissbrauch	Aktuell	n=8
Drogenabhängigkeit	Aktuell	n=0
Drogenmissbrauch	Aktuell	n=6
Psychotische Störungen	Lifetime und Aktuell	n=0
Anorexia Nervosa	Letzte 3 Monate	n=0
Bulimia Nervosa	Letzte 3 Monate	n=0
Posttraumatische Belastungsstörung	Aktuell	n=2
Antisoziale Persönlichkeitsstörung	Lifetime	n=0

Tabelle 6.4: Diagnosen psychischer Störungen der Zürcher Stufenplanstudie gemäss M.I.N.I. Das Zeitkriterium «Aktuell» ist für alle Diagnosen als «im letzten Monat» definiert, ausser bei der Generalisierten Angststörung, welche ein 6-monatiges Zeitintervall aufweist sowie bei Alkoholabhängigkeit/-missbrauch und Drogenabhängigkeit/-missbrauch, bei denen ein 12-monatiges Zeitfenster erlaubt ist. Dem Begriff «Major Depression» wurden Patienten mit einer mittleren bis schweren «depressiven Episode» (F32.0-F32.9) oder «rezidivierenden depressiven Störung» (F33.0-F33.9) gemäss ICD-10 zugeordnet. Bei der «mittleren depressiven Episode» bzw. «mittleren rezidivierenden depressiven Störung» wurde die zusätzliche Unterteilung «mit somatisches Syndrom» erfasst. Ebenso wurde bei der «schweren depressiven Episode» bzw. «schweren rezidivierenden depressiven Störung» die Unterteilung «mit psychotischen Symptomen» markiert

n = 7, Kontrollgruppe n = 5). Tabelle 6.5 Seite 97 zeigt den Patientenfluss innerhalb der Follow-up-Phase für die jeweilige Woche. Aus dem Patientenfluss wird deutlich, dass ab Woche sieben nur noch wenige Patienten beobachtet werden konnten. Die Analyse mittels Cox-Regression wurde mit dem Endzeitpunkt von 18 Wochen berechnet. Die Schwankungen zwischen den einzelnen Wochen sind dadurch begründet, dass das Rating anfangs wöchentlich dann nur noch alle 14 Tage stattfand.⁵

Analyse: In die Schlussanalyse gingen schliesslich 56 Patienten ein (Experimentalgruppe n = 24, Kontrollgruppe n = 32). Diese Patienten wurden als sog. «typische Dropouts» etikettiert. Darüber hinaus mussten weitere 10 Patienten (Experimentalgruppe n = 7, Kontrollgruppe n = 3) wegen Protokollverletzungen bzw. Mangel an Kooperationsbereitschaft ausgeschlossen werden. Diese sog. «untypischen Dropouts» nahmen zwar regelmässig an der Studie bis zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt teil, mussten aber wegen Protokollverletzungen in der Experimentalgruppe (z. B. Medikamentenwechsel n = 6, Medikamentenstopp wegen Schwangerschaft n = 1), und wegen anderen Gründen [Mangel an Kooperationsbereitschaft (*noncompliance*) n = 3] in der Kontrollgruppe ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen werden.⁶ Die Studie haben demnach protokollgemäss lediglich 35 Patienten (Experimentalgruppe n = 17, Kontrollgruppe n = 29) beendet. Für die statistischen Auswertungen mittels Cox-Regression (Analyse von Überlebensdaten) (vgl. Hüsler & Zimmermann, 2006, S. 223) werden ca. 15 Probanden für die Unterscheidung anhand einer einzigen Moderatorvariablen (hier: Gruppe) empfohlen. Neben «Gruppe» kann als weitere Moderatorvariable z. B. der jeweilige «Baseline-Wert» in die Cox-Regression einbezogen werden. Mit der vorliegenden Fallzahl war diese Bedingung erfüllt. Tabelle 6.6 Seite 99 illustriert die Dropout-Gründe mit den jeweiligen Häufigkeiten und Prozentangaben für jede Gruppe und der Gesamtstichprobe. Berücksichtigt man die etwas höhere Dropout-Rate der Experimentalgruppe aufgrund von häufigeren Protokollverstössen von Seiten der Patienten, so stellt sich heraus, dass die Gesamt-Dropout-Rate beider Gruppen annähernd gleich war. Die Anzahl Patienten pro Zelle ist jedoch zu klein, um daraus statistisch signifikante Schlüsse zu ziehen.

ZEIT (Wochen)	EXPERIMENTAL- GRUPPE	KONTROLL- GRUPPE	ZEIT (Wochen)	EXPERIMENTAL- GRUPPE	KONTROLL- GRUPPE
Baseline	32	27	Woche 10	5	1
Woche 1	31	37	Woche 11	3	4
Woche 2	19	18	Woche 12	0	1
Woche 3	25	10	Woche 13	0	2
Woche 4	15	12	Woche 14	0	1
Woche 5	22	24	Woche 15	0	2
Woche 6	16	12	Woche 16	0	1
Woche 7	14	16	Woche 17	0	1
Woche 8	12	7	Woche 18	0	1
Woche 9	6	8	Ende		

Tabelle 6.5: Datenfluss gemäss Hamilton Depression Scale (HAMD₂₁) über die gesamte Studiendauer von maximal 18 Wochen. Nach der siebten Woche konnten nur noch wenige Patienten weiter beobachtet werden

⁵ Jene Protokollabweichung wurde aus Gründen der praktischen Durchführbarkeit und zwecks Reduktion des personellen Aufwandes vorgenommen.

⁶ Die Unterscheidung «typische Dropouts» und «untypische Dropouts» ist in dem Sinne relevant, als hiermit zwischen einem Abbruch aus Seiten des Patienten einerseits und einem Abbruch wegen Studienvorgaben andererseits differenziert werden kann. Ebenso wurde bei der Begründung «vorzeitige Entlassung» (*premature discharge*) zwischen dem Austrittswunsch des Patienten und einer eventuellen ärztlichen Anweisungen unterschieden. Vorzeitige Entlassungen fanden in dieser Studie nur auf Wunsch des Patienten statt.

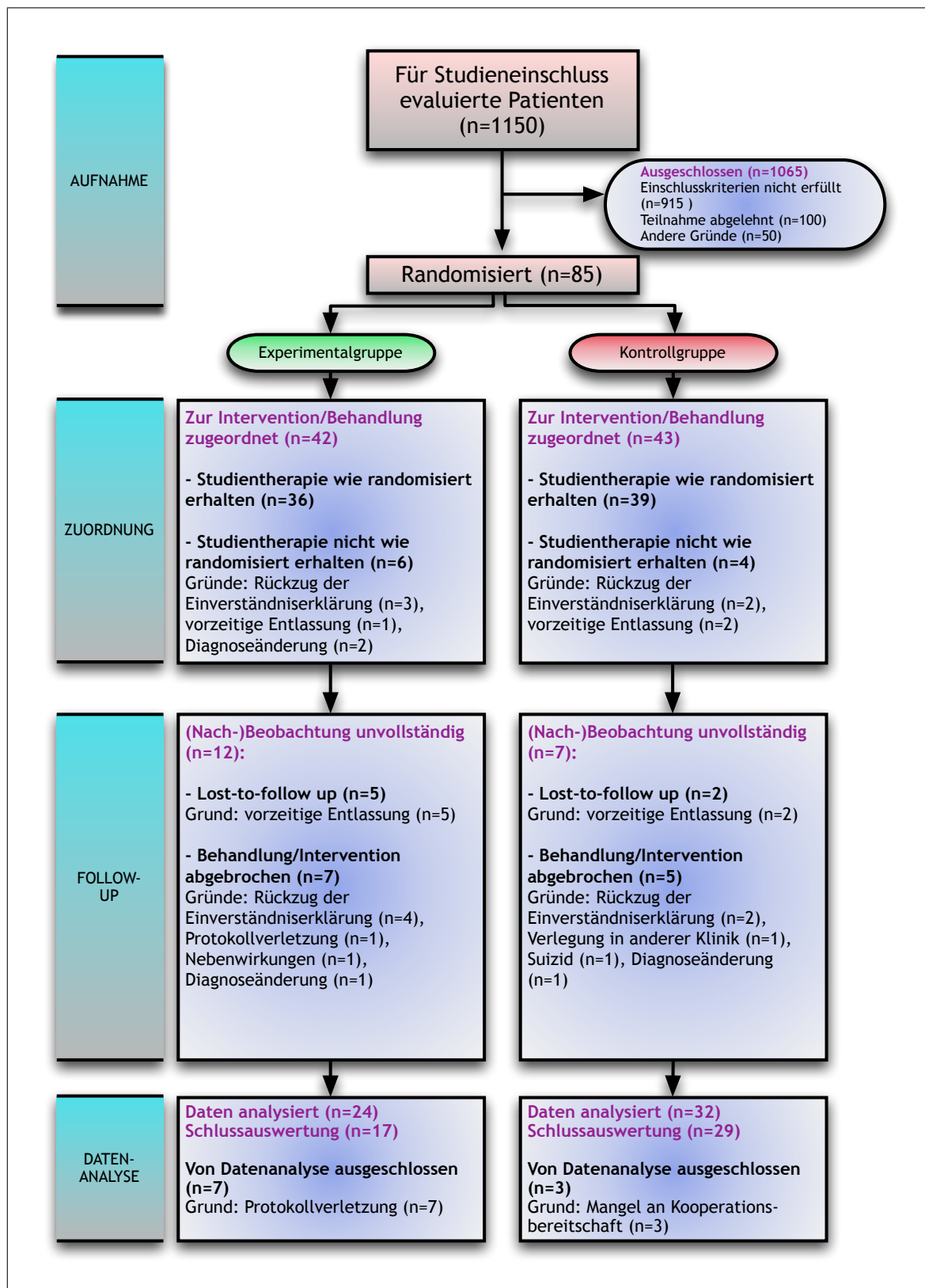


Abbildung 6.1: CONSORT Flow Chart. Flussdiagramm für die ein- und ausgeschlossenen Patienten im Verlauf der monozentrischen randomisierten Stufenplanstudie (Aufnahme, Zuordnung, Nachbeobachtung und Datenanalyse) nach CONSORT Statement <http://www.consort-statement.org> (Moher et al. 2001)

DROPOUT-GRÜNDE Anzahl, (%)	EXPERIMENTAL- GRUPPE, N=42	KONTROLL- GRUPPE, N=43	GESAMTSTICH- PROBE, N=85
- Rückzug der Einverständniserklärung	7 (16.7)	4 (9.3)	11 (12.9)
- Vorzeitige Entlassung (auf Wunsch des Patienten)	1 (2.4)	2 (4.7)	3 (3.5)
- Diagnoseänderung	3 (7.1)	1 (2.3)	4 (4.7)
- Lost to follow-up	5 (12.0)	2 (4.7)	7 (8.2)
- Verlegung in andere Klinik	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.2)
- Suizid	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.2)
- Zu viele Nebenwirkungen	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.2)
- Protokollverletzung	8 (19.0)	0 (0.0)	8 (9.4)
- Mangel an Kooperationsbereitschaft	0 (0.0)	3 (7.0)	3 (3.5)
- Total	25 (59.5)	14 (32.6)	39 (45.8)

Tabelle 6.6: Dropout-Gründe über den Verlauf der Studie für beide Gruppen und die Gesamtstichprobe

6.2 Ergebnisse

6.2.1 Primäre Outcome-Messungen

In einem ersten Schritt wurden die Daten mittels «Intention-to-treat-Analyse» (ITT) ausgewertet und beinhaltete alle Patienten ($n = 85$), die am Anfang der Studie in die Experimental- oder Kontrollgruppe randomisiert wurden. Hier ist zu beachten, dass beim Verfahren der Überlebenszeitanalyse die Dropouts automatisch «zensiert» werden. Mit dem Intention-to-treat-Prinzip konnte die *Effectiveness* erfasst werden. *Effectiveness* misst die Wirksamkeit einer Intervention (hier: Algorithmusbehandlung) aus der Perspektive der Gesundheitsversorgung (Müllner, 2005). In einem zweiten Schritt wurde eine «Per-protocol Analyse» («On-treatment») unter Ausschluss der Dropouts (vgl. Tabelle 6.6 Seite 99) durchgeführt. Bei einer derartigen Analyse wird die *Efficacy*, also die biologische Wirksamkeit der Intervention unter Idealbedingungen erfasst. In weiteren Auswertungsschritten konnten die Verträglichkeit *Tolerability* (s. Kapitel 6.2.2 Seite 114) und die *Efficiency* (s. Kapitel 6.2.2 Seite 116), d. h. die Kosten-Nutzen-Perspektive des Stufenplans untersucht werden.⁷

Analyse der Überlebensdaten anhand der Zeit bis zur ersten Remission bzw. Response

Intention-to-treat-Analyse Um die Patienten der Experimentalgruppe mit denjenigen der Kontrollgruppe zu vergleichen, wurden die Überlebensdaten (Zeit bis zum Ereignis «Remission» bzw. «Response») für die primären Messinstrumente⁸ der Hamilton Depression Scale (HAMD₂₁ bzw. HAMD₁₇), der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) sowie dem Beck Depression Inventory

⁷ *Intention-to-treat* bedeutet, dass die Daten aller Patienten, die man vorher beabsichtigte (*intention*) zu behandeln (*to treat*), nachher auch ausgewertet werden müssen. Dies geschieht unabhängig davon, ob die Behandlung auch tatsächlich in der geplanten Form (*Per protocol* bzw. *On-treatment*) durchgeführt wurde. In der Intention-to-treat-Analyse werden also Protokollverletzungen ignoriert. In der Per-protocol-Analyse dagegen werden die Patienten bei Protokollverletzungen von der Analyse ausgeschlossen.

⁸ Als primäres Messinstrument wurden Fragebögen ausgewählt, welche den Schweregrad der Depression erfassen konnten. Dazu gehört hauptsächlich die Hamilton Depression Scale (HAMD₂₁), welche zusätzlich durch die Daten der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) als Fremdbeurteilungsinstrument und denjenigen des Beck Depression Inventory (BDI) als Selbstbeurteilungsinstrument ergänzt wurden.

(BDI) mittels Cox-Regressionsanalyse (Ziegler, Lange & Bender, 2004) ausgewertet. Die Kaplan-Meier Methode mittels welcher die Überlebenszeitfunktion geschätzt wird, wurde für die graphische Darstellung der Überlebenszeit-Kurve benutzt (Ziegler, Lange & Bender, 2002; Hüsler & Zimmermann, 2006).

Remission bzw. Response waren für die jeweiligen Messinstrumente durch folgende Kriterien definiert: Für die Hamilton Depression Scale (HAMD) galt ein Wert ≤ 8 als Remission und eine 50 %-Reduktion vom Baseline-Wert als Response. Für die Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) wurde für die Remission ein Cut-off-Wert von 12 Punkten und eine 50 %-Reduktion zum Baseline-Wert für die Response gewählt. Beim *Beck Depressions Inventar* (BDI) galt als Remissionskriterium < 18 und ebenfalls eine 50 %-Reduktion zum Baseline-Wert als Response. Tabelle 6.7 Seite 101 zeigt die Ergebnisse der Cox-Regression der jeweiligen Messinstrumente ausgewertet nach den Ereignissen «Remission» bzw. «Response». Damit spezifische Kovariaten berücksichtigt werden konnten, wurde die Überlebenszeitanalyse (*survival analysis*) mittels der Cox-Regression-Methode ausgewertet. Die Berechnung wurde mit den Kovariaten «Gruppe» und «Baseline-Wert» durchgeführt. «Gruppe» wird als Unterschied zwischen Experimental- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit zuerst eine Remission bzw. Response zu erreichen interpretiert. Ein positiver Regressionskoeffizient für die jeweilige Moderatorvariable bedeutet, dass das Risiko (*hazard*), in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit eine Remission oder Response zu erlangen, höher ist und die Remissions- oder Responseprognose daher für Patienten mit höheren Werten dieser Variablen besser ist. Umgekehrt impliziert ein Regressionskoeffizient mit negativem Vorzeichen eine ungünstigere Remissionsprognose für Patienten mit höheren Werten dieser Moderatorvariablen (Walters, 2009).

HAMD₂₁: Die Berechnung der Intention-to-treat-Analyse der Gesamtstichprobe mit Ereignis «Remission» ($n = 85$, $n_{\text{Ereignis}} = 45$ (53 %), $n_{\text{zensiert}} = 40$ bzw. 47 %) wurde beim HAMD₂₁ für die Experimentalgruppe mit einer Stichprobengröße von $n = 42$ ($n_{\text{Ereignis}} = 20$ (48 %), $n_{\text{zensiert}} = 22$ bzw. 52 %) und für die Kontrollgruppe mit $n = 43$ ($n_{\text{Ereignis}} = 25$ (58 %), $n_{\text{zensiert}} = 18$ bzw. 42 %) durchgeführt. Die gleiche Intention-to-treat-Analyse, dieses Mal aber mit Ereignis «Response» ergab für den HAMD₂₁ folgende Werte: Experimentalgruppe ($n = 42$, $n_{\text{Ereignis}} = 24$ (57 %), $n_{\text{zensiert}} = 18$ bzw. 42 %), Kontrollgruppe ($n = 43$, $n_{\text{Ereignis}} = 26$ (60 %), $n_{\text{zensiert}} = 17$ bzw. 40 %) und Gesamtstichprobe ($n = 85$, $n_{\text{Ereignis}} = 50$ (59 %), $n_{\text{zensiert}} = 35$ bzw. 41 %)(s. Tabelle 6.7 Seite 101). Patienten mit höheren Werten der Moderatorvariablen «Gruppe» (0 = Kontrollgruppe, 1 = Experimentalgruppe) und «Baseline» weisen mit einem entsprechenden negativen Regressionskoeffizienten eine geringere Remissions- bzw. Responsewahrscheinlichkeit auf. Das geschätzte Risiko für Remission beträgt in der Experimentalgruppe 0.9 (Response: 1.2) derjenigen der Kontrollgruppe, was ein Abfall von 9 % (Response: 12 %) in der Remissionswahrscheinlichkeit bedeutet. Die p-Werte von 0.743 für Remission bzw. 0.524 für Response waren statistisch nicht signifikant und der 95 %-Konfidenzintervall für die Hazard Ratio beinhaltete eine 1, was darauf hinwies, dass kein Unterschied betreffend der Remission bzw. Response bestand (HR Remission = 0.9, $p = 0.743$ und HR Response = 1.2 und $p = 0.524$).

HAMD₁₇: Auch im HAMD₁₇ war die Cox-Regression mit einer Gesamtstichprobe für Remission von $n = 70$, $n_{\text{Ereignis}} = 48$ (74 %), $n_{\text{zensiert}} = 22$ (26 %) und einer Gesamtstichprobe für Response von $n = 64$, $n_{\text{Ereignis}} = 51$ (84 %), $n_{\text{zensiert}} = 13$ (16 %) nicht signifikant.

MADRS: Die Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale wurde ebenfalls mit einer Gesamtstichprobe für Remission von $n = 70$, $n_{\text{Ereignis}} = 48$ (74 %), $n_{\text{zensiert}} = 22$ (26 %) und einer Gesamtstichprobe für Response von $n = 62$, $n_{\text{Ereignis}} = 49$ (85 %), $n_{\text{zensiert}} = 13$ (15 %) nicht signifikant.

BDI: Beim Beck Depression Inventory waren die Berechnungen mittels Cox-Regression mit einer Gesamtstichprobe für Remission von $n = 63$, $n_{\text{Ereignis}} = 47$ (76 %), $n_{\text{zensiert}} = 16$ (24 %) und einer Gesamtstichprobe für Response: $n = 55$, $n_{\text{Ereignis}} = 31$ (64 %), $n_{\text{zensiert}} = 24$ (36 %) ebenfalls nicht signifikant.

Tabelle 6.7 Seite 101 zeigt die Ergebnisse der Cox-Regression für die oben genannten Messinstrumente mit Hazard ratio (HR) und dazugehörigen p-Wert. Obwohl die Regressionskoeffizienten (b) bereits aus der HR ersichtlich sind, wenn $HR < 1$ ist, wurden sie nochmals für die Interpretation angeführt. Zusammenfassend kann man bei der Intention-to-treat-Analyse feststellen, dass es keine signifikanten Unterschiede in der allgemeinen Remissions- bzw. Responsewahrscheinlichkeit zwischen der Experimental- und Kontrollgruppe gab, auch nicht nach der Adjustierung der prognostischen Variablen «Baseline» als Kovariate.

FRAGEBOGEN	COX-REGRESSION (ITT)					
	Remission			Response		
	p-Wert (b)	HR	95%-CI HR	p-Wert (b)	HR	95%-CI HR
HAMD₂₁						
Gruppe	.743 (-0.100)	0.905	0.499,1.643	.524 (0.186)	1.204	0.680,2.131
Baseline HAMD ₂₁	.001**(-0.100)	0.905	0.862,0.951	.903 (-0.003)	0.997	0.958,1.039
HAMD₁₇						
Gruppe	.727 (-0.103)	0.902	0.504,1.613	.478 (0.205)	1.228	0.697,2.164
Baseline HAMD ₁₇	.001**(-0.114)	0.892	0.846,0.942	.584 (-0.013)	0.987	0.943,1.034
MADRS						
Gruppe	.892 (0.041)	1.041	0.581,1.867	.352 (0.280)	1.323	0.733,2.388
Baseline MADRS	.001**(-0.090)	0.914	0.876,0.954	.814 (0.005)	1.005	0.966,1.045
BDI						
Gruppe	.734 (-0.101)	0.904	0.503,1.622	.434 (0.283)	1.328	0.653,2.700
Baseline BDI	.001**(-0.119)	0.888	0.851,0.927	.496 (-0.012)	0.988	0.954,1.023

Tabelle 6.7: Cox-Regression bei der Intention-to-treat-Analyse (ITT). Die primären Messinstrumente für die Ereignisse «Remission» und «Response» wurden bezüglich der Moderatorvariablen «Gruppe» und «Baseline-Wert» untersucht. Abkürzungen: HAMD₂₁ bzw. HAMD₁₇ = Hamilton Depression Scale; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; BDI = Beck Depression Inventory; b = Regressionskoeffizient (kann aus einer $HR < 1$ ermittelt werden); HR = Hazard Ratio (e^b), Wahrscheinlichkeit einer Remission gemäss Gruppenzuweisung (Gruppe: 0 = Kontrollgruppe, 1 = Experimentalgruppe) bzw. prognostischen Variablen (Baseline); 95 %-CI HR = 95 %-Konfidenzintervall (untere und obere Grenze) für Hazard Ratio (e^b)

Per-protocol-Analyse Nach Ausschluss der jeweiligen Dropouts ($n = 39$, $n_{Exp.} = 25$, $n_{Kontr.} = 14$) wurde eine Per-Protocol-Analyse mit $n = 46$ Patienten ($n_{Exp.} = 17$, $n_{Kontr.} = 29$) durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 6.8 Seite 102 dargestellt sind. Auch für diese Berechnung ergaben sich bei den untersuchten Messinstrumenten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der beiden Gruppen (z. B. HR Remission HAMD₂₁ = 1.1, $p = 0.797$, HR Response HAMD₂₁ = 1.4, $p = 0.328$).

Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebensfunktion Tabelle 6.9 Seite 102 gibt einen Überblick über den kumulierten Patientenanteil mit einer Remission bzw. Response (1 minus Überleben). Die Schätzungen wurden mittels Kaplan-Meier anhand der Hamilton Depression Scale (HAMD₂₁) mit einem Remissionskriterium von ≤ 8 Punkten bzw. Responsekriterium von 50 %-Reduktion zum Baseline-Wert berechnet. Die Tabellen beziehen sich auf die Gesamtstichprobe ($N = 85$; $n_{Exp.} = 42$ und $n_{Kontr.} = 43$). Eine Remission zeigten in der Experimentalgruppe 20 Patienten (48 %) und in der Kontrollgruppe waren es 25 Patienten (58 %). Zensiert wurden $n_{Exp.} = 22$ (52 %) und $n_{Kontr.} = 18$ Patienten (42 %). Eine Response zeigten in der Experimentalgruppe 24 Patienten (57 %) und in der Kontrollgruppe waren es 26 Patienten (60 %). Zensiert wurden $n_{Exp.} = 18$ (43 %) und $n_{Kontr.} = 17$ (40 %) Patienten.

Abbildung 6.2 Seite 103 zeigt die Kaplan-Meier Überlebenskurve für die Hamilton Depression Scale (HAMD₂₁) bis zum Zeitpunkt der «Remission». Das Überleben entspricht in dieser Darstellung einem nicht Remittieren, d. h. das Ereignis Remission ist für den entsprechenden Patienten nicht eingetroffen. Demzufolge zeigen die Kurven der jeweiligen Gruppen den kumulativen Anteil der Patienten ohne

FRAGEBOGEN	COX-REGRESSION (PPA)					
	Remission			Response		
	p-Wert (b)	HR	95%-CI HR	p-Wert (b)	HR	95%-CI HR
HAMD₂₁						
Gruppe	.797 (0.084)	1.088	0.572,2.071	.328 (0.319)	1.376	0.726,2.610
Baseline HAMD ₂₁	.001**(-0.108)	0.898	0.846,0.952	.757 (-0.007)	.993	0.948,1.040
HAMD₁₇						
Gruppe	.861 (0.057)	1.058	0.561-1.997	.310 (0.324)	1.383	0.739,2.587
Baseline HAMD ₁₇	.001**(-0.124)	0.883	0.830-0.940	.401 (-0.022)	0.978	0.929,1.030
MDRS						
Gruppe	.922 (0.030)	1.030	0.568,1.867	.321 (0.305)	1.357	0.742,2.481
Baseline MDRS	.001 (-0.090)	0.914	0.874,0.955	.929 (-0.002)	0.998	0.958,1.040
BDI						
Gruppe	.962 (-0.017)	0.983	0.496,1.949	.172 (0.528)	1.695	0.795,3.616
Baseline BDI	.001**(-0.105)	0.001	0.858,0.944	.740 (-0.007)	0.993	0.955,1.033

Tabelle 6.8: Cox-Regression bei der Per-Protocol-Analyse (PPA). Die primären Messinstrumente für die Ereignisse «Remission» und «Response» wurden bezüglich der Moderatorvariablen «Gruppe» und »Baseline-Wert« untersucht. Abkürzungen: HAMD₂₁ bzw. HAMD₁₇ = Hamilton Depression Scale; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; BDI = Beck Depression Inventory; b = Regressionskoeffizient (kann aus einer HR < 1 ermittelt werden); HR = Hazard Ratio (e^b), Wahrscheinlichkeit einer Remission gemäss Gruppenzuweisung (Gruppe: 0 = Kontrollgruppe, 1 = Experimentalgruppe) bzw. prognostischen Variablen (Baseline); 95 %-CI HR = 95 %-Konfidenzintervall (untere und obere Grenze) für Hazard Ratio (e^b)

ZEITPUNKT	ALLE PATIENTEN (N = 85)			
	Remission		Response	
	Exp. n=42, %	Kontr. n=43, %	Exp. n=42, %	Kontr. n=43, %
Woche 1	-	8	-	-
Woche 2	-	13	-	8
Woche 3	15	34	22	36
Woche 4	19	-	31	39
Woche 5	40	51	52	54
Woche 6	59	57	65	61
Woche 7	63	61	87	69
Woche 8	72	65	91	73
Woche 9	89	74	100	80
Woche 10	-	-	-	-
Woche 11	-	78	-	86
Woche 12	-	-	-	-
Woche 13	-	-	-	-
Woche 14	-	-	-	-
Woche 15	-	86	-	100
Woche 16	-	-	-	-
Woche 17	-	-	-	-
Woche 18	-	-	-	-

Tabelle 6.9: Kaplan-Meier-Schätzung des kumulierten Anteils der Patienten mit einer Remission bzw. Response im Laufe der Untersuchung (Woche 1 bis 18)

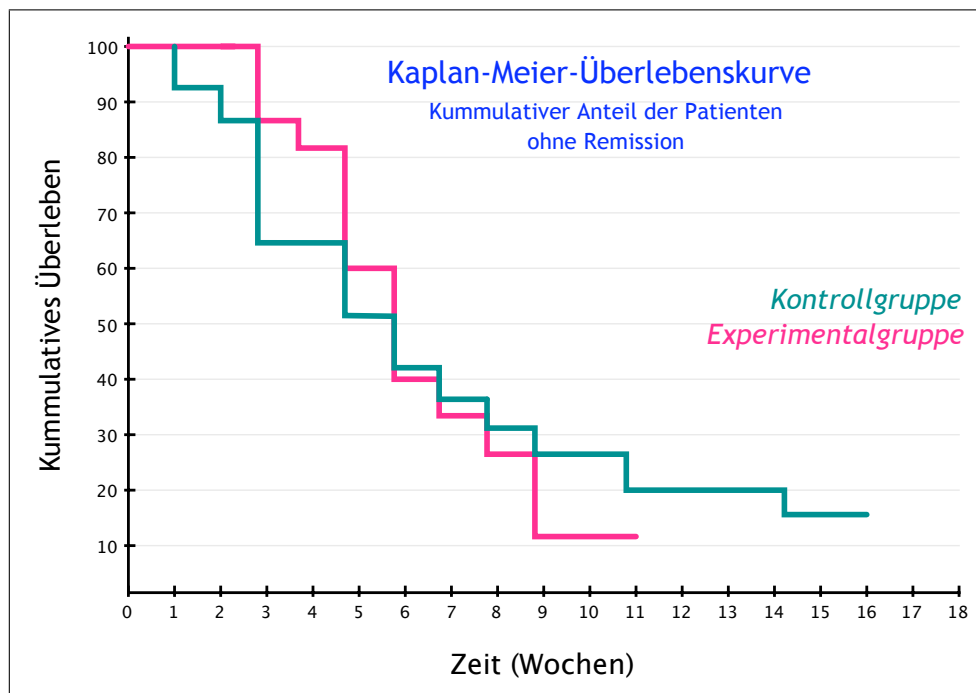


Abbildung 6.2: Kumulativer Anteil der Patienten ohne Remission dargestellt mittels Kaplan-Meier geschätzten Überlebensfunktion

Remission an. Abbildung 6.3 Seite 104 zeigt dieselbe Berechnung mittels Kaplan-Meier geschätzten Überlebensfunktion für das Ereignis Response. Aus den beiden Abbildungen wird ersichtlich, dass die Kurven sehr nahe aneinander liegen, was wiederum die insignifikanten Ergebnisse der Cox-Regression graphisch belegt. Sowohl bei der Analyse der Remission als auch bei der Analyse der Response kreuzen sich die Kurven beider Gruppen um die fünfte oder sechste Woche und deutet tendenziell auf eine Überlegenheit der Experimentalgruppe hin. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

Analyse der Zeitverläufe anhand der Messwiederholungen

Eine andere Möglichkeit, die Daten zu analysieren, besteht darin, alle Zeitpunkte gleichzeitig zu betrachten und zu überprüfen, ob sich die Zeitverläufe (*time trends*) zwischen den verschiedenen Messinstrumenten hinsichtlich beider Studiengruppen unterscheiden. Um die beiden Behandlungen bezüglich deren Zeitverläufe für jedes der Outcome-Instrumente zu vergleichen, wurden *Lineare gemischte Modelle* verwendet (H. Goldstein, 2002).⁹ In dieser Analyse wurden die Daten des jeweiligen Erhebungszeitpunktes (hier: Wochen) untersucht, um die linearen Zeitverläufe beider Gruppen zu schätzen. Daher hatten fehlende Werte (*missing data*) keinen Einfluss, da gemischte Modelle alle Patienten in die Analyse einschliessen, auch wenn einige davon bei einzelnen Nachuntersuchungen keine Daten hatten. Folgende Aspekte wurden untersucht:

⁹ Lineare gemischte Modelle (*linear mixed models*) können auch als Multilevel Modelle (*multilevel modeling*) oder Hierarchische Modelle (*hierarchical modeling*) bezeichnet werden. Das Handbuch «Multilevel Statistical Models» von Harvey Goldstein steht online unter http://www.ats.ucla.edu/stat/examples/msm_goldstein/ zum Downloaden zur Verfügung (H. Goldstein, 2002).

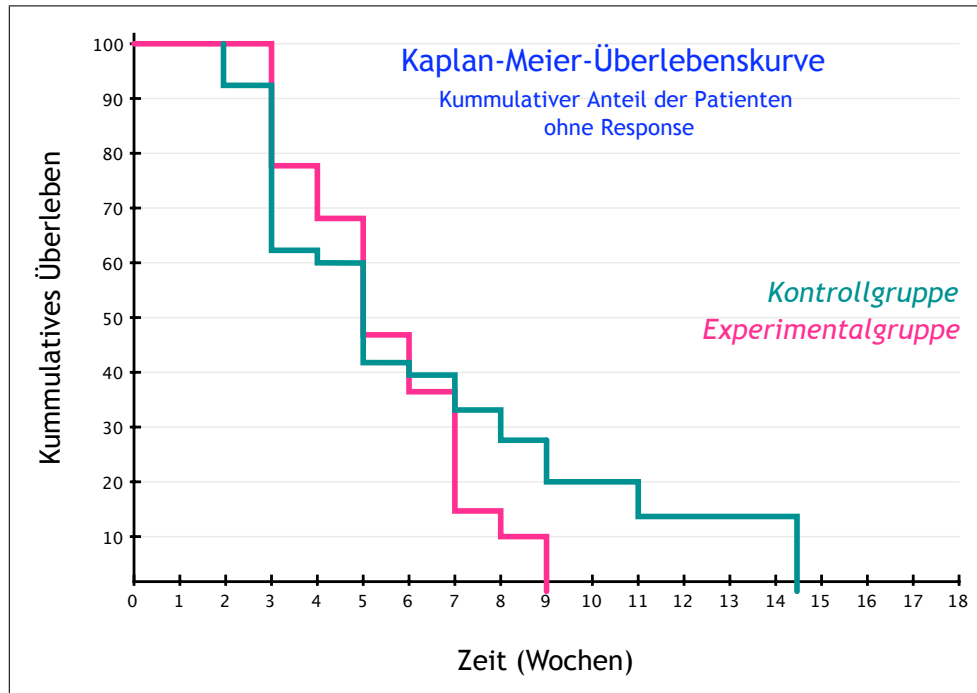


Abbildung 6.3: Kumulativer Anteil der Patienten ohne Response dargestellt mittels Kaplan-Meier geschätzten Überlebensfunktion

- Ob sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Zeitverläufe unterscheiden, d. h. ob es einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Veränderungsmasse über die Zeit gab. In einem ersten Schritt wurde daher untersucht, ob sich die Steigung der Verläufe (*gradient*) mit der Zeit unterschiedlich zwischen Kontroll- und Experimentalgruppe verhielt. Dies wurde als Interaktion «Gruppe*Woche» gekennzeichnet.
- Wenn diese «Gruppe*Woche»-Interaktion nicht signifikant war, so wurde in einem zweiten Schritt untersucht, ob es überhaupt einen Abfall mit der Zeit verschieden von 0 gab, falls sich die Experimentalgruppe von der Kontrollgruppe unterscheidet.

Die Modelle wurden ohne demographische Variablen durchgeführt. In der Skala Clinical Global Impressions (CGI) beinhalten zwei Items (Item Nr. 2 und 3) bereits Fragen betreffend dem Thema der Veränderung, so dass es nicht sinnvoll gewesen wäre, diese beiden Fragen in die Analyse der Zeitverläufe zu integrieren. Daher wurden sie für die folgende Analyse ausgelassen. Folgende Formel kann zur Beschreibung der Linearen gemischten Modelle verwendet werden:

$$Skala_{ij} = \alpha + \beta \cdot \mathbf{Woche}_{ij} + \gamma \cdot \mathbf{Gruppe}_i + \delta \cdot \mathbf{Gruppe}_i \cdot \mathbf{Woche}_{ij} + A_i$$

Abkürzungen: i = Patient; j = j -te Messung bei Patient i ; A_i = zufälliger Achsenabschnitt für den i -ten Patienten; Gruppe (0 = Kontrollgruppe, 1 = Experimentalgruppe).

Zusammenfassend stellt man fest, dass die Interaktionen «Gruppe*Woche» in folgenden Messinstrumenten signifikant wurde: HAMD_{21 ges}, MADRS_{ges}, HAMA_{ges}, HAMA_{psych}, HAMA_{soma}, CGI₁,

FRAGEBOGEN	LINEARE GEMISCHTE MODELLE							
	Konstante		Woche		Gruppe		Gruppe*Woche	
	α	p-Wert	β	p-Wert	γ	p-Wert	δ	p-Wert
HAMD₂₁ ges	29.932	.001**	-1.360	.001**	2.262	.135	-0.640	.001**
MADRS_{ges}	24.384	.001**	-1.704	.001**	2.230	.302	-0.544	.045*
HAMA_{ges}	18.881	.001**	-1.014	.001**	5.765	.003**	-1.198	.001**
<i>HAMA_{psych}</i>	11.834	.001**	-0.583	.001**	2.608	.022*	-0.728	.001**
<i>HAMA_{soma}</i>	7.033	.001**	-0.425	.001**	3.179	.001**	-0.467	.001**
CGI								
<i>CGI₁</i>	4.922	.001**	-0.176	.001**	0.567	.033*	-0.159	.001**
<i>CGI₄</i>	1.107	.001**	-0.062	.001**	0.134	.440	-0.011	.699
PAS_F ges	0.422	.001**	-0.027	.023*	0.336	.013**	-0.073	.001**
UKU_{ges}	19.100	.001**	-0.522	.003**	1.882	.477	-0.614	.029**
<i>UKU_{psych}</i>	9.145	.001**	-0.258	.005**	1.692	.169	-0.580	.001**
<i>UKU_{neuro}</i>	1.841	.001**	-0.065	.043*	-0.461	.386	0.031	.544
<i>UKU_{autonom}</i>	4.512	.001**	-0.127	.044*	0.604	.448	-0.186	.063
<i>UKU_{andere}</i>	3.415	.001**	-0.027	.652	0.293	.696	0.048	.609
BDI_{ges}	22.277	.001**	-1.080	.001**	-1.839	.484	-0.393	.140
SCL-90-R								
<i>SCL-90_{GSI}</i>	1.169	.001**	-0.050	.001**	0.045	.784	-0.047	.003**
<i>SCL-90_{PST}</i>	103.008	.001**	-4.545	.001**	5.493	.706	-4.203	.003**
STAI								
<i>STAI_{State}</i>	54.242	.001**	-0.966	.001**	-0.346	.918	-0.440	.226
<i>STAI_{Trait}</i>	56.348	.001**	-1.093	.001**	-0.414	.890	-0.438	.163
PAS_S ges	0.739	.001**	-0.036	.030*	-0.010	.959	-0.016	.495
GDS_{ges}	9.131	.001**	-0.367	.001**	0.209	.846	0.346	.008**
AMDP_{ges}	57.738	.001**	-2.765	.001**	-0.100	.985	0.500	.344

Tabelle 6.10: Lineare gemischte Modelle Abkürzungen: HAMD = Hamilton Depression Scale; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; HAMA = Hamilton Anxiety Scale (psychischer und somatischer Summenscore); CGI = Clinical Global Impressions (Item 1 und 4); PAS_F / PAS_S = Panik- und Agoraphobieskala Fremd- bzw. Selbstbeurteilung; UKU = Udvalg for Kliniske Undersøgelser Nebenwirkungsskala (psychische, neurologische, autonome bzw. andere Nebenwirkungen); BDI = Beck Depression Inventory; SCL-90-R = Symptom-Checkliste (GSI = Global severity index, PST = Positiv symptom total); STAI = State-Trait-Angstinventar (Angst als Zustand [state] bzw. Eigenschaft [trait]); GDS = Geriatriische Depressionsskala; AMDP = AMDP-System

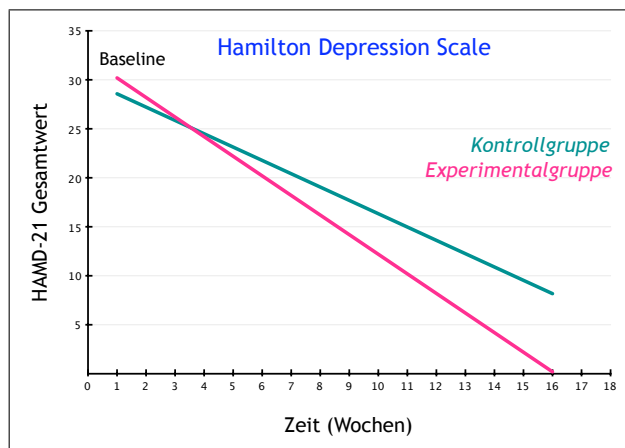
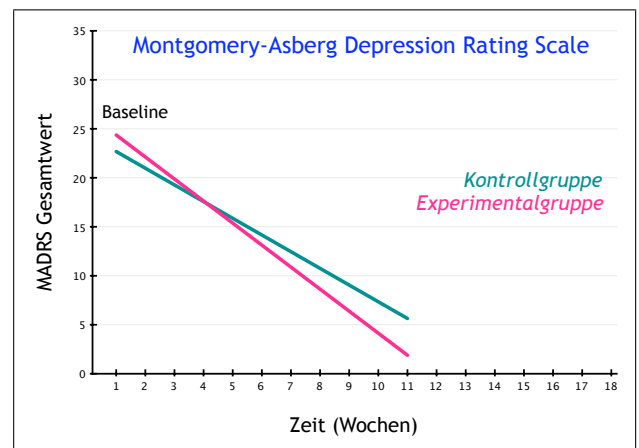

Abbildung 6.4: HAMD₂₁


Abbildung 6.5: MADRS

PAS_{F ges}, UKU_{ges}, UKU_{psych}, SCL-90_{GSI}, SCL-90_{PST}, und GDS_{ges}. Die Variable Gruppe war bei folgenden Messinstrumenten signifikant: HAMA_{ges}, HAMA_{psych}, HAMA_{soma}, CGI₁ und PAS_{F ges} (s. Tabelle 6.10 Seite 105).

Die signifikanten Ergebnisse aus Tabelle 6.10 (Seite 105) werden ab Seite 106 in den Abbildungen 6.4, 6.5, 6.6 und 6.7 graphisch dargestellt. Bei der Interpretation dieser Abbildungen ist nochmals darauf hinzuweisen, dass die Fragebögen HAMD₂₁, MADRS, CGI₁ und GDS insbesondere den Schweregrades der Depression messen. Aus den Abbildungen 6.4 bis 6.11 ist zu erkennen, dass die Gesamtskalenwerte der jeweiligen Messinstrumente im Zeitverlauf von maximal 18 Wochen in beiden Gruppen kontinuierlich abnehmen.¹⁰ Dabei ist festzustellen, dass die Gesamtskalenwerte in der Experimentalgruppe stärker abfallen als diejenigen der Kontrollgruppe. Dies deutet auf eine schnellere Remission in der Experimentalgruppe hin.

In Abbildung 6.8 und 6.9 werden die Zeitverläufe beider Gruppen in Fragebögen betreffend der Angstsymptomatik veranschaulicht (HAMA_{ges} bzw. PAS_F).

Abbildungen 6.10 und 6.11 auf Seite 107 stellen den Zeitverlauf der Symptom-Checkliste SCL-90-R dar, welche die subjektiv empfundene Beeinträchtigung misst. Sowohl die Werte der Skala *Global severity index* als auch diejenigen der Skala *Positive symptom total* werden graphisch dargestellt.

Auswertung der Standardbatterie anhand eines Prä-Post-Vergleichs

Neben den Hauptmessinstrumenten HAMD, MADRS und BDI, welche die Schwere depressiver Symptome erfassen und in der Auswertung anhand Überlebenszeitanalyse verwendet wurden sowie den störungsspezifischen Messinstrumenten wie z. B. HAMA, PAS etc. deren Zeitverlauf mittels Linearen gemischten Modellen untersucht wurden, haben wir in dieser Studie mittels standardisierten Fragebögen weitere therapierelevante Parameter wie z. B. Persönlichkeitsvariablen, Ressourcen, Lebenszufriedenheit etc. mittels einer sog. Standardbatterie erhoben. Im Folgenden soll die Auswertung dieser mittels Standardbatterie erfassten Outcomeparameter beschrieben werden. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in der Reihenfolge in der die Fragebogen im Methodenteil (s. Kapitel 5.2 Seite 73) beschrieben wurden. Die Standardbatterie erfasste verschiedenen Parameter beim Ein- und Austritt der Studie. Auf

¹⁰ Für die Berechnung dieser Abbildungen wurde die oben angeführte Formel zur Beschreibung der Linearen gemischten Modelle in ein Excel-Programm eingeführt und bei der Eingabe der jeweiligen Werte aus Tabelle 6.10 Seite 105 mit Experimentalgruppe = 1 und Kontrollgruppe = 0 berechnet. Diese Auswertung wurde schliesslich für die graphische Darstellung ins Programm «OmniGraphSkretcher» übertragen.

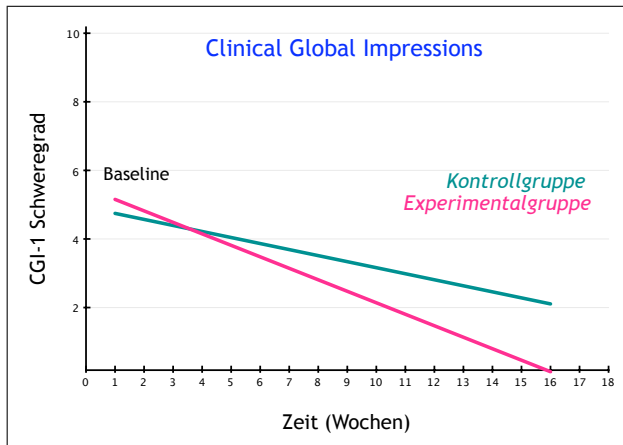


Abbildung 6.6: CGI₁

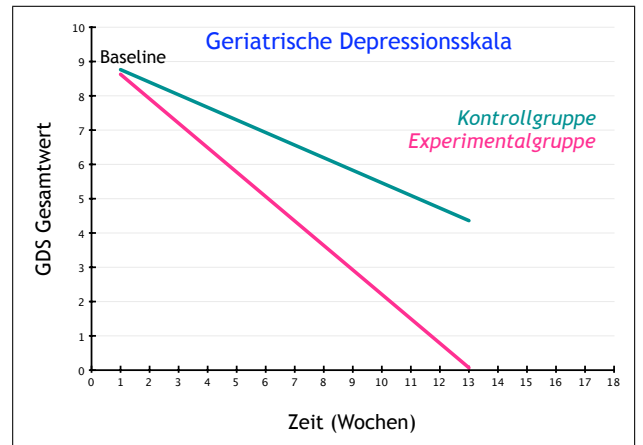


Abbildung 6.7: GDS

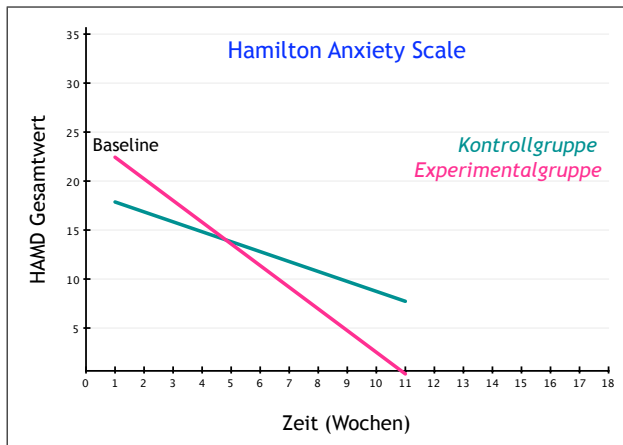


Abbildung 6.8: HAMA

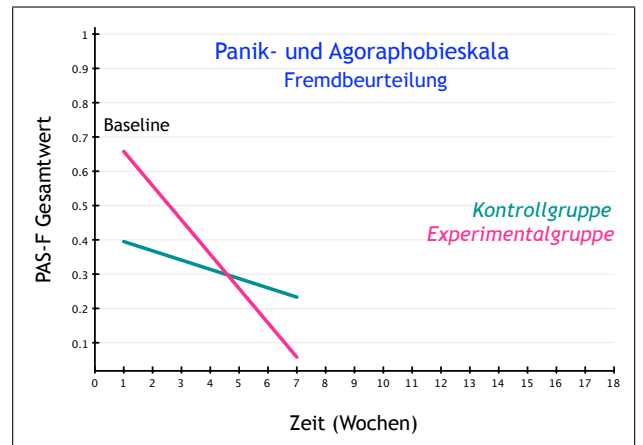


Abbildung 6.9: PAS_F

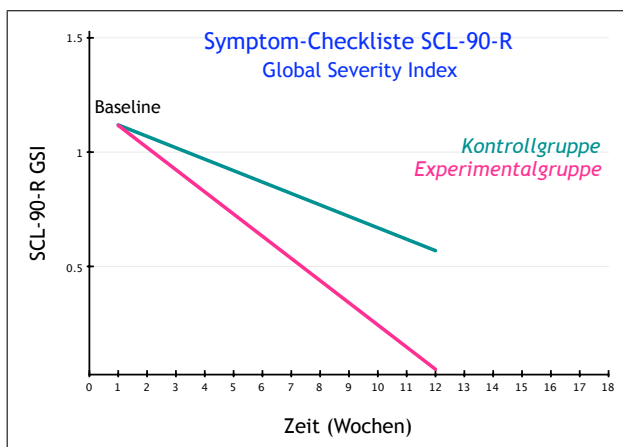


Abbildung 6.10: SCL-90-R_{GSI}

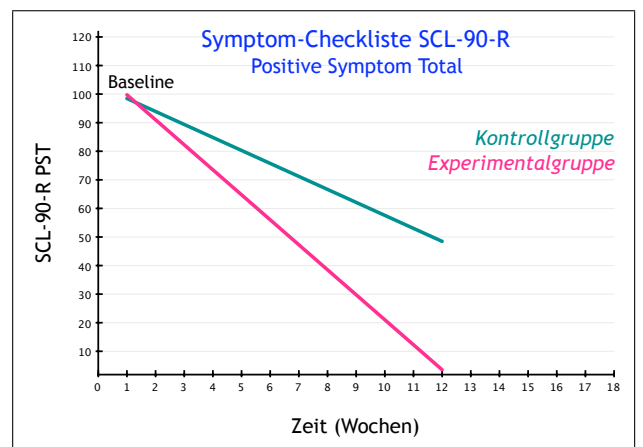


Abbildung 6.11: SCL-90-R_{PST}

diese Auswertung folgen die Ergebnisse der sekundären Outcome-Messungen. Hier wird insbesondere die Udvalg for Kliniske Undersøgelser-Nebenwirkungsskala (UKU) ein Schwerpunkt bilden, welche es erlaubte, die jeweiligen psychischen, neurologischen oder autonomen Nebenwirkungen der Patienten zu erfassen.

Für die Auswertung der Standardbatterie wurden die Differenzen_{Post-Prä} der Skalen der jeweiligen Messinstrumente gebildet. Nach Überprüfung dieser Differenzen auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wurden parametrische Tests (Gepaarte t-Test, welcher dem Ein-Stichproben t-Test auf Differenzen entspricht) verwendet.

Tabelle 6.12 Seite 110 gibt eine Zusammenfassung dieser statistischen Berechnungen. Um die Alternativhypothese (H_1 : es besteht ein Unterschied zwischen der Prä- und Post-Messung) zu prüfen, wurden Gepaarte t-Tests auf die Post- minus Prä-Differenzen durchgeführt. Die Alternativhypothese H_1 lautet demnach: Differenz_{Post-Prä} < 0 (negative Werte) und die Nullhypothese H_0 lautet: Differenz_{Post-Prä} ≥ 0 (positive Werte). Bei signifikanten Werten wird die Nullhypothese (H_0 : es besteht kein Unterschied zwischen Prä- und Post-Messung) verworfen, so dass die Alternativhypothese als möglich (wahrscheinlich) übrig bleibt. Für die statistischen Hypothesentests gilt somit: $p > \alpha$ Annahme oder Beibehaltung der *Nullhypothese* und $p \leq \alpha$ Annahme der *Alternativhypothese*. Bei denjenigen Tests, in denen hohe Werte ein schlechteres Ergebnis darstellen, verhält es sich umgekehrt. Um die weitere Alternativhypothese (H_1 : es besteht ein Unterschied zwischen den Gruppen) zu prüfen, wurden Zwei-Stichproben t-Tests auf die Post- minus Prä-Differenzen durchgeführt. Tabelle 6.11 Seite 109 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der verwendeten Messinstrumente zum Prä- und Post-Zeitpunkt getrennt für die Experimental- und Kontrollgruppe.

Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-SozU) Die Differenzen_{Post-Prä} der Skalenwerte des F-SozU können als normalverteilt angesehen werden, da der Kolmogorov-Smirnov-Test signifikant wurde.¹¹ Die Unterstichproben des F-SozU umfassten zum Prä-Zeitpunkt $n_{\text{Total}} = 61$, $n_{\text{Exp.}} = 28$, $n_{\text{Kontr.}} = 33$ und zum Post-Zeitpunkt $n_{\text{Total}} = 24$, $n_{\text{Exp.}} = 9$ bzw. $n_{\text{Kontr.}} = 15$. Die F-SozU Skala ist (nach entsprechender Umkodierung s. Anhang A.1.1 Seite 207) so konzipiert, dass hohe Werte eine gute soziale Unterstützung und niedrige Werte eine schlechte soziale Unterstützung darstellen. Für die Differenzen_{Post-Prä} bedeuten positive Werte daher einen Anstieg und somit bessere Ergebnisse in der betreffenden Skala. Die Mittelwerte sind in Tabelle 6.11 Seite 109 und die Ergebnisse der parametrischen Tests in Tabelle 6.12 Seite 110 dargestellt. Die statistischen Auswertungen (s. Tabelle 6.12 Seite 110) mittels Gepaarten t-Tests und Zwei-Stichproben t-Tests wurden nicht signifikant, so dass sie zur Annahme (oder Beibehaltung) der H_0 führten.

Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36) Die Differenzen_{Post-Prä} der Skalenwerte des SF-36 können ebenfalls als normalverteilt betrachtet werden, da der Kolmogorov-Smirnov-Test signifikant wurde.¹² Die Unterstichproben des SF-36 umfassten zum Prä-Zeitpunkt $n_{\text{Total}} = 61$, $n_{\text{Exp.}} = 28$, $n_{\text{Kontr.}} = 33$ und zum Post-Zeitpunkt $n_{\text{Total}} = 24$, $n_{\text{Exp.}} = 9$ bzw. $n_{\text{Kontr.}} = 15$. Die SF-36 ist so konzipiert,

¹¹ Die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests ergaben für die Skalen des F-SozU für die Gesamtstichprobe/ Experimentalgruppe/ Kontrollgruppe folgende p-Werte: EU_{Post-Prä} Differenz: $p = 0.82/ 0.85/ 0.82$, PU_{Post-Prä} Differenz: $p = 0.94/ 0.90/ 0.94$, SI_{Post-Prä} Differenz: $p = 0.94/ 0.99/ 0.94$, Zuf_{Post-Prä} Differenz: $p = 0.86/ 0.49/ 0.86$, Vert_{Post-Prä} Differenz: $p = 0.09/ 0.43/ 0.09$ und Gesamtscore_{Post-Prä} Differenz: $p = 0.98/ 0.80/ 0.98$.

¹² Für die jeweiligen Skalen des SF-36 ergab der Kolmogorov-Smirnov-Test auf die Differenzen_{Post-Prä} für die Gesamtstichprobe/ Experimentalgruppe/ Kontrollgruppe folgende p-Werte: KF: $p = 0.36/ 0.44/ 0.43$, KR: $p = 0.18/ 0.53/ 0.61$, KS: $p = 0.66/ 0.92/ 0.61$, AG: $p = 0.98/ 0.74/ 0.98$, V: $p = 0.87/ 0.63/ 0.61$, SF: $p = 0.49/ 0.20/ 0.55$, ER: $p = 0.21/ 0.48/ 0.65$, PW: $p = 0.48/ 0.76/ 0.54$ und Gesamtwert: $p = 0.87/ 0.44/ 0.99$.

SKALEN	ERGEBNISSE					
	Prä			Post		
	Total M(SD)	Exp M(SD)	Kontr M(SD)	Total M(SD)	Exp M(SD)	Kontr M(SD)
F-SozU						
<i>EU</i>	3.59(0.96)	3.80(0.95)	3.41(0.95)	3.87(0.81)	3.65(0.97)	4.00(0.69)
<i>PU</i>	3.49(1.02)	3.71(1.03)	3.31(0.99)	3.74(0.93)	5.57(1.05)	3.84(0.88)
<i>SI</i>	2.94(0.88)	3.09(0.75)	2.81(0.98)	3.35(0.97)	3.23(1.18)	3.42(0.86)
<i>Zuf</i>	2.31(1.07)	2.42(1.05)	2.21(1.10)	3.04(1.26)	2.83(1.39)	3.16(1.21)
<i>Vert</i>	2.95(1.19)	4.14(1.16)	3.80(1.21)	4.10(1.10)	3.77(1.32)	4.30(0.94)
<i>F-SozU_{ges}</i>	3.36(0.86)	3.56(0.80)	3.20(0.90)	3.68(0.82)	3.50(0.98)	3.78(0.73)
SF-36						
<i>KF</i>	74.42(21.24)	72.45(20.62)	76.04(21.91)	86.22(18.65)	89.93(9.64)	84.00(22.45)
<i>KR</i>	32.31(37.90)	30.00(33.85)	34.11(41.23)	46.52(44.36)	44.44(44.68)	47.76(45.69)
<i>KS</i>	50.00(33.02)	44.92(31.90)	54.30(33.83)	68.20(30.87)	60.88(31.39)	72.60(30.78)
<i>AG</i>	42.65(20.69)	45.91(22.99)	40.01(18.57)	61.12(23.18)	62.88(26.11)	60.06(22.13)
<i>V</i>	25.73(17.24)	26.78(17.06)	24.84(17.61)	49.37(19.24)	48.88(20.27)	49.66(19.31)
<i>SF</i>	32.20(22.88)	38.42(18.96)	26.95(24.81)	56.25(21.49)	59.72(22.34)	54.16(21.47)
<i>ER</i>	13.79(26.51)	14.10(25.25)	13.54(27.90)	34.72(43.38)	37.03(42.30)	33.33(45.42)
<i>PW</i>	31.83(18.48)	34.00(17.63)	30.00(19.24)	56.00(19.87)	52.88(16.70)	57.86(21.90)
<i>SF_{ges}</i>	308.77(121.18)	323.61(99.58)	298.11(135.14)	458.42(142.77)	456.69(152.61)	459.46(142.04)
<i>SF_{AM}</i>	38.00(15.39)	38.03(13.43)	37.95(17.09)	57.30(17.84)	57.09(19.08)	57.43(17.76)
FAMOS						
<i>VZ (T)</i>	61.02(13.08)	63.62(11.08)	59.13(14.24)	57.61(14.75)	57.75(16.73)	57.53(14.20)
<i>AZ (T)</i>	48.22(12.09)	48.42(10.75)	48.07(13.16)	48.91(12.01)	46.50(9.12)	50.20(13.42)
<i>V/A (T)</i>	62.18(11.91)	64.29(12.06)	60.66(11.77)	57.70(12.12)	62.62(12.94)	55.07(11.20)
INK						
<i>IVZ (T)</i>	66.36(9.71)	66.55(9.80)	66.22(9.84)	57.26(12.06)	53.13(10.49)	59.47(12.60)
<i>IAZ (T)</i>	68.29(10.31)	66.71(10.53)	69.52(10.16)	57.39(12.66)	56.50(12.85)	57.87(12.99)
<i>INK_{ges} (T)</i>	68.97(9.60)	67.14(11.44)	70.41(7.82)	57.34(14.01)	52.75(12.87)	59.80(14.40)
IIP-64						
<i>IIP_{ges}</i>	14.49(3.72)	14.22(4.02)	14.66(3.61)	12.20(3.90)	11.73(3.56)	12.46(4.16)
SES						
<i>SES_{ges}</i>	21.73(5.18)	23.57(4.26)	20.74(5.43)	25.78(7.10)	28.75(4.71)	24.20(7.80)
VEV-K						
<i>VEV_{ges}</i>	113.13(28.84)	114.64(21.90)	112.22(32.70)	135.20(23.30)	139.38(13.06)	132.62(28.04)
RS-11						
<i>RS_{ges}</i>	48.72(10.93)	49.19(10.27)	48.44(11.48)	53.74(11.94)	56.37(10.51)	52.33(12.76)
FLZ						
<i>FLZ_{ges}</i>	214.48(37.13)	218.50(40.94)	211.65(35.20)	238.05(39.05)	243.00(31.45)	235.77(43.10)

Tabelle 6.11: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der jeweiligen Fragebögen der Standardbatterie. F-SozU = Fragebogen zur sozialen Unterstützung, EU = Emotionale Unterstützung, PU = Praktische Unterstützung, SI = Soziale Integration, Zuf = Zufriedenheit, Vert = Vertrauensperson; SF-36 = Fragebogen zum Gesundheitszustand, KF = Körperliche Funktionsfähigkeit, KR = Körperliche Rollenfunktion, KS = Körperliche Schmerzen, AG = Allgemeine Gesundheit, V = Vitalität, SF = Soziale Funktionsfähigkeit, ER = Emotionale Rollenfunktion, PW = Psychisches Wohlbefinden, SF_{ges} = Gesamtskalenwert, SF_{AM} = Arithmetische Mittel der Skalen; FAMOS = Fragebogen zur Analyse Motivationaler Schemata, T = T-Wert, V = Vermeidungsziele, A = Annäherungsziele, V/A = Verhältnis Annäherungsziele zu Vermeidungsziele (Vermeidungsdominanz); INK = Inkongruenzfragebogen, IVZ = Inkongruenz Vermeidungsziele, IAZ = Inkongruenz Annäherungsziele, INK_{ges} = Gesamtingkongruenz; IIP-64 (IIP_{ges}) = Inventar zur Erfassung Interpersonaler Probleme (Gesamtskalenwert); SES (SES_{ges}) = Fragebogen zum Selbstwertgefühl nach Rosenberg (Gesamtskalenwert); VEV-K (VEV_{ges}) = Kurzform Veränderungsfragebogen des Erlebens und Verhaltens (Gesamtskalenwert); RS-11 (RS-11_{ges}) = Resilienzskala (Gesamtskalenwert); FLZ (FLZ_{ges}) = Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (Gesamtskalenwert)

SKALEN	T-TEST AUSWERTUNGEN			
	Total	Exp.	Kontr.	Exp./Kontr
	Gepaarter t-Test p-Wert MD(95%-CI)	Gepaarter t-Test p-Wert MD(95%-CI)	Gepaarter t-Test p-Wert MD(95%-CI)	2-Stichpr. t-Test p-Wert MD(95%-CI)
F-SozU				
<i>EU</i>	.760, 0.0(-0.2,0.3)	.395, -0.1(-0.5,0.2)	.437, 0.2(-0.3,0.6)	.296, 0.3(-0.3,0.9)
<i>PU</i>	.945, -0.0(-0.3,0.2)	.128, -0.3(-0.7,0.1)	.297, 0.2(-0.2,0.5)	.066, 0.4(-0.0,0.9)
<i>SI</i>	.532, 0.1(-0.2,0.4)	.729, 0.1(-0.3,0.5)	.615, 0.1(-0.3,0.5)	.897, 0.0(-0.6,0.6)
<i>Zuf</i>	.148, 0.3(-0.1,0.8)	.999, 0.0(-0.4,0.4)	.131, 0.5(-0.2,1.2)	.255, 0.5(-0.4,1.5)
<i>Vert</i>	.765, -0.1(-0.5,0.4)	.366, -0.3(-0.9,0.4)	.818, 0.1(-0.5,0.7)	.433, 0.3(-0.5,1.2)
<i>F-SozU_{ges}</i>	.671, 0.0(-0.2,0.3)	.383, -0.1(-0.4,0.2)	.388, 0.1(-0.2,0.5)	.278, 0.3(-0.2,0.7)
SF-36				
<i>KF</i>	.001**, 12.7(6.1,19.3)	.080, 9.4(-1.4,20.2)	.004**, 14.7(5.5,23.8)	.433, 5.3(-8.4,19.0)
<i>KR</i>	.091, 16.7(-2.9,36.2)	.456, 13.9(-27.0,54.8)	.126, 18.3(-5.8,42.4)	.826, 4.4(-36.9,45.8)
<i>KS</i>	.006**, 17.3(5.5,29.1)	.091, 14.2(-2.9,31.3)	.033*, 19.1(1.8,36.5)	.685, 4.9(-19.9,29.7)
<i>AG</i>	.001**, 17.7(8.1,27.4)	.172, 12.0(-6.5,30.5)	.002**, 21.2(8.8,33.5)	.354, 9.2(-10.9,29.2)
<i>V</i>	.001**, 24.6(15.7,33.5)	.022*, 21.7(4.0,39.2)	.001**, 26.3(14.9,37.7)	.611, 4.7(-14.1,23.4)
<i>SF</i>	.001**, 22.9(13.6,32.2)	.029*, 16.7(2.3,31.1)	.001**, 26.7(13.6,39.7)	.291, 10.0(-9.2,29.2)
<i>ER</i>	.108, 18.1(-4.3,40.4)	.111, 25.9(-7.4,59.3)	.395, 13.3(-19.2,45.9)	.584, -12.6(-59.6,34.4)
<i>PW</i>	.001**, 23.4(14.7,32.1)	.010**, 19.6(6.2,32.9)	.001**, 25.7(13.2,38.3)	.490, 6.2(-12.1,24.4)
<i>SF_{ges}</i>	.001**, 153.3(91.7,215.0)	.027*, 133.3(20.0,246.7)	.001**, 165.35(82.9,247.8)	.614, 32.0(-97.7,161.8)
<i>SF_{AM}</i>	.001**, 19.2(11.5,26.9)	.027*, 16.7(2.5,30.8)	.001**, 20.7(10.4,31.0)	.614, 4.0(-12.2,20.2)
FAMOS				
<i>VZ (T)</i>	.943, 0.2(-4.8,5.2)	.959, 0.3(-10.7,11.2)	.964, 0.1(-6.1,6.3)	.982, -0.1(-10.9,10.7)
<i>AZ (T)</i>	.391, 1.7(-2.4,5.9)	.683, -2.1(-13.9,9.7)	.018*, 3.8(0.8,6.8)	.161, 5.9(-2.5,14.4)
<i>V/A (T)</i>	.514, -2.3(-9.3,4.8)	.268, 4.5(-4.3,13.3)	.228, -5.8(-15.8,4.1)	.152, -10.4(-24.9,4.1)
INK				
<i>IVZ (T)</i>	.001**, -9.0(-13.0,-5.1)	.001**, -14.1(-20.6,-7.6)	.016*, -6.3(-11.3,-1.4)	.050*, 7.8(0.2,15.4)
<i>IAZ (T)</i>	.001**, -10.9(-16.3,-5.5)	.024*, -10.6(-19.4,-1.8)	.008**, -11.1(-18.7,-3.4)	.938, -0.4(-12.1,11.2)
<i>INK_{ges} (T)</i>	.001**, -12.7(-17.9,-7.5)	.002**, -16.9(-24.8,-8.9)	.007**, -10.5(-17.6,-3.3)	.232, 6.4(-4.4,17.2)
IIP-64				
<i>IIP_{ges}</i>	.001**, -1.8(-2.7,-0.8)	.048*, -2.3(-4.5,-0.3)	.012*, -1.5(-2.6,-0.4)	.434, 0.8(-1.3,2.8)
SES				
<i>SES_{ges}</i>	.003**, 3.8(1.5,6.1)	.061, 3.4(-0.2,7.1)	.021*, 4.0(0.7,7.2)	.824, 0.5(-4.5,5.6)
VEV-K				
<i>VEV_{ges}</i>	.004**, 21.2(7.7,34.6)	.002**, 23.0(11.9,34.1)	.073, 20.0(-2.2,42.3)	.831, -2.9(-31.4,25.6)
RS-11				
<i>RS_{ges}</i>	.022*, 5.1(0.8,9.4)	.030*, 4.5(0.6,8.4)	.102, 5.4(-1.2,12.0)	.841, 0.9(-8.3,10.1)
FLZ				
<i>FLZ_{ges}</i>	.002**, 21.6(9.4,33.8)	.055, 18.7(-0.6,37.9)	.031*, 24.1(3.2,45.1)	.646, 5.5(-20.0,31.0)

Tabelle 6.12: Ergebnisse der Standardbatterie. MD = Mittlere Differenz, F-SozU = Fragebogen zur sozialen Unterstützung, EU = Emotionale Unterstützung, PU = Praktische Unterstützung, SI = Soziale Integration, Zuf = Zufriedenheit, Vert = Vertrauensperson; SF-36 = Fragebogen zum Gesundheitszustand, KF = Körperliche Funktionsfähigkeit, KR = Körperliche Rollenfunktion, KS = Körperliche Schmerzen, AG = Allgemeine Gesundheit, V = Vitalität, SF = Soziale Funktionsfähigkeit, ER = Emotionale Rollenfunktion, PW = Psychisches Wohlbefinden, SF_{ges} = Gesamtskalenwert, SF_{AM} = Arithmetische Mittel der Skalen; FAMOS = Fragebogen zur Analyse Motivationaler Schemata, T = T-Wert, V = Vermeidungsziele, A = Annäherungsziele, V/A = Verhältnis Annäherungsziele zu Vermeidungsziele (Vermeidungsdominanz); INK = Inkongruenzfragebogen, IVZ = Inkongruenz Vermeidungsziele, IAZ = Inkongruenz Annäherungsziele, INK_{ges} = Gesamtingkongruenz; IIP-64 (IIP_{ges}) = Inventar zur Erfassung Interpersonaler Probleme (Gesamtskalenwert); SES (SES_{ges}) = Fragebogen zum Selbstwertgefühl nach Rosenberg (Gesamtskalenwert); VEV-K (VEV_{ges}) = Kurzform Veränderungsfragebogen des Erlebens und Verhaltens (Gesamtskalenwert); RS-11 (RS-11_{ges}) = Resilienzskala (Gesamtskalenwert); FLZ (FLZ_{ges}) = Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (Gesamtskalenwert)

dass hohe Itemwerte eine bessere Gesundheit anzeigen (vgl. Umkodierungen und Rekalibrierungen im Anhang A.1.1 Seite 207). Für die Differenzen_{Post-Prä} bedeuten positive Werte daher einen Anstieg und somit bessere Ergebnisse in der betreffenden Skala. Die Mittelwerte sind in Tabelle 6.11 Seite 109 und die Ergebnisse der parametrischen Tests in Tabelle 6.12 Seite 110 dargestellt. Die statistische Auswertung mittels Gepaartem t-Test wurde für folgende Skalen des SF-36 signifikant: *Körperliche Funktionsfähigkeit (KF)*, *Körperliche Schmerzen (KS)*, *Allgemeine Gesundheit (AG)*, *Vitalität (V)*, *Soziale Funktionsfähigkeit (SF)*, *Psychisches Wohlbefinden (PW)* und der *Gesamtscore (SF_{ges})* bzw. *Arithmetische Mittel (SF_{AM})*. In der Experimentalgruppe wurden *Vitalität (V)*, *Soziale Funktionsfähigkeit (SF)*, *Psychisches Wohlbefinden (PW)* und der *Gesamtscore (SF_{ges})* bzw. *Arithmetische Mittel (SF_{AM})* signifikant, in der Kontrollgruppe wurden *Körperliche Funktionsfähigkeit (KF)*, *Körperliche Schmerzen (KS)*, *Allgemeine Gesundheit (AG)*, *Vitalität (V)*, *Soziale Funktionsfähigkeit (SF)*, *Psychisches Wohlbefinden (PW)* und der *Gesamtscore (SF_{ges})* bzw. *Arithmetische Mittel (SF_{AM})* signifikant (s. Tabelle 6.12 Seite 110). Diese Ergebnisse führen zur Annahme der Alternativhypothese H_1 . Die statistische Auswertung mittels Zwei-Stichproben t-Test war nicht signifikant und führte zur Annahme (oder Beibehaltung) der Nullhypothese H_0 .

Fragebogen zur Analyse Motivationaler Schemata (FAMOS) Die drei Gesamtskalen des FAMOS (Vermeidungsziele (VZ), Annäherungsziele (AZ) und das Verhältnis Vermeidungsziele zu Annäherungsziele (V/A)) wurden gemäss der Normierung von Grosse Holtforth und Grawe (2002) anhand einer Gesamtstichprobe von $N = 1087$ Probanden in T-Werte umgewandelt (s. Anhang A.1.1 Seite 208). Nach dieser Umwandlung erfüllten die Differenzen_{Post-Prä} der drei Gesamtskalen die Voraussetzungen einer Normalverteilung.¹³ Die Unterstichproben des FAMOS umfassten zum Prä-Zeitpunkt $n_{\text{Total}} = 50$, $n_{\text{Exp.}} = 21$, $n_{\text{Kontr.}} = 29$ und zum Post-Zeitpunkt $n_{\text{Total}} = 23$, $n_{\text{Exp.}} = 8$ bzw. $n_{\text{Kontr.}} = 15$. Tabelle 6.11 Seite 109 zeigt die Mittelwerte der Prozenträge für die Vermeidungs- und Annäherungsziele sowie für das Verhältnis V/A. Wie in Kapitel 5.2.1 Seite 76 beschrieben, bedeuten hohe Gesamtwerte für Annäherungsziele, dass die Person in ihrem bewussten Erleben stark an möglichen positiven Verstärkern orientiert ist. Dagegen bedeuten hohe Gesamtwerte für Vermeidungsziele, dass die Person stark an möglichen negativen Verstärkern orientiert ist. Ein hoher Verhältniswert (V/A) bedeutet, dass der Proband eher von Vermeidungszielen als von Annäherungszielen dominiert ist und subjektiv mehr Bedrohliches als Belohnendes in der Welt wahrnimmt. Positive Differenzen_{Post-Prä} bedeuten daher einen Anstieg der Werte vom Prä- nach Post-Messzeitpunkt und somit ein schlechteres Ergebnis für den Gesamtwert Vermeidungsziele und dem Verhältniswert. Für den Gesamtwert Annäherungsziele hingegen bedeuten dieselben positiven Differenzen ein besseres Ergebnis. Die statistischen Auswertungen mittels Gepaartem t-Test ergaben lediglich bei dem Gesamtwert der Annäherungsziele in der Kontrollgruppe signifikanten Ergebnisse. Bei allen anderen statistischen Auswertungen mittels Gepaartem t-Test sowie beim Zwei-Stichproben t-Test waren die Ergebnisse nicht signifikant, so dass es zur Annahme (oder Beibehaltung) der H_0 kam.

Inkongruenzfragebogen (INK) Die drei Gesamtskalen des INK, die Inkongruenz_{Vermeidungsziele}, Inkongruenz_{Annäherungsziele} und die Gesamtinkongruenz wurden gemäss der Normierung von Grosse Holtforth et al. (2003a) anhand einer Gesamtstichprobe von $N = 707$ Probanden in T-Werte umgewandelt (s. Anhang A.1.1 Seite 208). Eine Normalverteilung der Differenzen_{Post-Prä} war gemäss

¹³ Die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf die Differenzen_{Post-Prä} ergaben in der Gesamtstichprobe/ Experimentalgruppe / Kontrollgruppe für die drei Gesamtskalen des FAMOS folgende p-Werte: VZ: $p = 0.56 / 0.23 / 0.99$, AZ: $p = 0.25 / 0.86 / 0.73$ und V/A: $p = 0.61 / 0.96 / 0.52$.

Kolmogorov-Smirnov-Test gegeben.¹⁴ Die Unterstichproben des INK umfassten zum Prä-Zeitpunkt $n_{\text{Total}} = 48$, $n_{\text{Exp}} = 21$, $n_{\text{Kontr}} = 27$ und zum Post-Zeitpunkt $n_{\text{Total}} = 23$, $n_{\text{Exp.}} = 8$ bzw. $n_{\text{Kontr.}} = 15$. Der Inkongruenzfragebogen misst das Ausmass der Inkongruenz bezüglich Annäherungszielen und Vermeidungszielen (vgl. Kapitel 5.2.1 Seite 76 und Anhang A.1.1 Seite 208). Je höher der Skalenwert desto grösser ist die Inkongruenz. Somit sind hohe Gesamtwerte schlechter als tiefe Gesamtwerte zu beurteilen. Aus der Berechnung der Differenzen_{Post-Prä} ergibt sich aus positiven Werte einen Anstieg (= Verschlechterung/ Inkongruenzzunahme) und aus negativen Werten einen Abfall (= Besserung/ Inkongruenzreduktion). Die T-transformierten Mittelwerte der jeweiligen zusammengefassten Skalen können aus Tabelle 6.11 Seite 109 entnommen werden. Es lässt sich zwischen der Prä- und Post-Messung allgemein eine Abnahme der Inkongruenz feststellen, was auf eine Besserung hinweist. Die genaue Auswertung mittels parametrischer Teststatistik ist in Tabelle 6.12 Seite 110 dargestellt. Die Gepaarten t-Tests wurden signifikant und führten zur Annahme der H_1 . Hinsichtlich der Prä/Post-Vergleiche sind positive Werte als schlechtes Ergebnis zu deuten und negative Werte als besseres Ergebnis. Der Gruppenvergleich mittels Zwei-Stichproben t-Test wurde für die Variable Inkongruenz_{Vermeidungsziele} – als einzige Variable aller Messinstrumente – ebenfalls zugunsten der Experimentalgruppe signifikant, so dass die Alternativhypothese H_1 bezüglich dieser Variable auch für den Gruppenvergleich angenommen werden konnte.

Inventar zur Erfassung Interpersonaler Probleme (IIP-64) Beim IIP-64 wurde die Summe aller Skalenwerte (IIP_{ges}) ausgewertet (vgl. Anhang A.1.1 Seite 208). Die Differenzen_{Post-Prä} können aufgrund der Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests als normalverteilt angesehen werden.¹⁵ Die Unterstichproben des IIP-64 umfassten zum Prä-Zeitpunkt $n_{\text{Total}} = 43$, $n_{\text{Exp.}} = 16$, $n_{\text{Kontr.}} = 27$ und zum Post-Zeitpunkt $n_{\text{Total}} = 23$, $n_{\text{Exp.}} = 8$ bzw. $n_{\text{Kontr.}} = 15$. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der IIP_{ges} zwischen beiden Messzeitpunkten können aus Tabelle 6.11 Seite 109 entnommen werden. Positive Differenzen_{Post-Prä} bedeuten einen Anstieg (d. h. Verschlechterung) und negative Differenzen einen Abfall (d. h. Besserung) der Symptomatik. Die statistische Auswertung mittels Gepaarten t-Tests auf die Differenzen_{Post-Prä} ergab für die Gesamtstichprobe, Experimentalgruppe und Kontrollgruppe signifikante Ergebnisse (s. Tabelle 6.12 Seite 110) und führte zur Annahme von H_1 . Der Zwei-Stichproben t-Test war nicht signifikant und führte zur Annahme (oder Beibehaltung) der H_0 .

Fragebogen zum Selbstwertgefühl nach Rosenberg (SES) Auch beim SES wurde nach Umpolung von fünf Items der Gesamtskalenwert (SES_{ges}) ausgewertet (s. Anhang A.1.1 Seite 210). Die Differenzen_{Post-Prä} können aufgrund der Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Test als normalverteilt angesehen werden.¹⁶ Die Unterstichproben des SES umfassten zum Prä-Zeitpunkt $n_{\text{Total}} = 40$, $n_{\text{Exp.}} = 14$, $n_{\text{Kontr.}} = 26$ und zum Post-Zeitpunkt $n_{\text{Total}} = 23$, $n_{\text{Exp.}} = 8$ bzw. $n_{\text{Kontr.}} = 15$. Die Mittelwerte und Standardabweichungen des SES_{ges} für beide Messzeitpunkte können aus Tabelle 6.11 Seite 109 entnommen werden. Positive Differenzen_{Post-Prä} bedeuten einen Anstieg (d. h. Besserung) und negative Differenzen einen Abfall (d. h. Verschlechterung) des Selbstwertes. Die statistische Auswertung mittels Gepaarten t-Tests auf die Differenzen_{Post-Prä} ergab für die Gesamtstichprobe und Kontrollgruppe signi-

¹⁴ Die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Test ergab für die Gesamtstichprobe/ Experimentalgruppe/ Kontrollgruppe folgende p-Werte: IVZ: $p = 0.59/ 1.00/ 0.89$, IAZ: $p = 0.63/ 0.95/ 0.89$, Total: $p = 1.00/ 0.99/ 0.84$.

¹⁵ Für die Differenz_{Post-Prä} des IIP_{ges} ergaben sich aus dem Kolmogorov-Smirnov-Test für die Gesamtstichprobe/ Experimentalgruppe/ Kontrollgruppe folgende p-Werte: IIP_{ges} : $p = 0.99/ 0.98/ 0.99$.

¹⁶ Für die Differenz_{Post-Prä} des SES_{ges} ergaben sich aus dem Kolmogorov-Smirnov-Test für die Gesamtstichprobe/ Experimentalgruppe/ Kontrollgruppe folgende p-Werte: SES_{ges} : $p = 0.82/ 0.99/ 0.95$.

fikante Ergebnisse (s. Tabelle 6.12 Seite 110) und führte zur Annahme von H_1 . Der Zwei-Stichproben t-Test war nicht signifikant und führte zur Annahme (oder Beibehaltung) der H_0 .

Veränderungsfragebogen des Erlebens und Verhaltens, Kurzform (VEV-K) Auch beim VEV-K wurde nach Umpolung der jeweiligen Items (s. Anhang A.1.1 Seite 210) der Gesamtskalenwert (VEV_{ges}) ausgewertet. Die Differenzen_{Post-Prä} können aufgrund der Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests als normalverteilt angesehen werden.¹⁷ Die Unterstichproben des VEV-K umfassten zum Prä-Zeitpunkt $n_{Total} = 40$, $n_{Exp.} = 15$, $n_{Kontr.} = 25$ und zum Post-Zeitpunkt $n_{Total} = 21$, $n_{Exp.} = 8$ bzw. $n_{Kontr.} = 13$. Die Mittelwerte und Standardabweichungen des VEV_{ges} für beide Messzeitpunkte können aus Tabelle 6.11 Seite 109 entnommen werden. Hohe Testwerte bedeuten eine Veränderung im Sinne einer Zunahme von Entspannung, Gelassenheit und Optimismus; niedrige Testwerte bedeuten eine Veränderung im Sinne einer Zunahme von Spannung, Unsicherheit und Pessimismus (s. Kapitel 5.2.1 Seite 78). Positive Differenzen_{Post-Prä} bedeuten daher einen Anstieg (d. h. Zunahme von Optimismus) und negative Differenzen einen Abfall (d. h. Zunahme von Pessimismus) im subjektiven Veränderungserleben. Die statistische Auswertung mittels Gepaarten t-Tests auf die Differenzen_{Post-Prä} ergab für die Gesamtstichprobe und Experimentalgruppe signifikante Ergebnisse (s. Tabelle 6.12 Seite 110) und führte zur Annahme von H_1 . Der Zwei-Stichproben t-Test war nicht signifikant und führte zur Annahme (oder Beibehaltung) der H_0 .

Resilienzskala (RS-11) Bei der RS wurden die ungepolten Items zusammengezählt und die daraus entstandene Summe durch die Anzahl beantworteter Items dividiert (s. Anhang A.1.1 Seite 210). Der daraus resultierende Gesamtskalenwert (RS_{ges}) wurde für die Auswertung verwendet. Die Post- minus Prä-Differenz des RS_{ges} kann aufgrund der Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests als normalverteilt angesehen werden.¹⁸ Die Unterstichproben der RS-11 umfassten zum Prä-Zeitpunkt $n_{Total} = 43$, $n_{Exp.} = 16$, $n_{Kontr.} = 27$ und zum Post-Zeitpunkt $n_{Total} = 23$, $n_{Exp.} = 8$ bzw. $n_{Kontr.} = 15$. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der RS_{ges} für beide Messzeitpunkte können aus Tabelle 6.11 Seite 109 entnommen werden. Wie in Kapitel 5.2.1 Seite 78 beschrieben, steht eine hohe Punktzahl für eine hohe Merkmalsausprägung im Sinne der Definition von Resilienz. Positive Differenzen_{Post-Prä} bedeuten daher einen Anstieg (d. h. Resilienzzunahme) und negative Differenzen einen Abfall (d. h. Resilienzabnahme) in der individuellen Widerstandsfähigkeit. Die statistische Auswertung mittels Gepaarten t-Tests auf die Differenzen_{Post-Prä} ergab für die Gesamtstichprobe und Experimentalgruppe signifikante Ergebnisse (s. Tabelle 6.12 Seite 110) und führte zur Annahme von H_1 . Der Zwei-Stichproben t-Test war nicht signifikant und führte zur Annahme (oder Beibehaltung) der H_0 .

Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ) Bei der Auswertung des Gesamtskalenwertes der FLZ wurden lediglich diejenigen Patienten eingeschlossen, die nicht mehr als 1 Item pro Skale als fehlende Daten hatten. Daraus resultierte eine Unterstichprobe zum Prä-Zeitpunkt von $n_{Total} = 29$, $n_{Exp.} = 12$, $n_{Kontr.} = 17$ und zum Post-Zeitpunkt $n_{Total} = 19$, $n_{Exp.} = 6$ bzw. $n_{Kontr.} = 13$. Die Differenz_{Post-Prä} der «Allgemeinen Lebenszufriedenheit (FLZ_{AL}) kann aufgrund der Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests als normalverteilt angesehen werden.¹⁹ Die Mittelwerte und Standardabweichungen des FLZ_{ges} für beide Messzeitpunkte können aus Tabelle 6.11 Seite 109 entnommen werden. Die Items und Skalen

¹⁷ Für die Differenz_{Post-Prä} des VEV_{ges} ergaben sich aus dem Kolmogorov-Smirnov-Test für die Gesamtstichprobe/ Experimentalgruppe/ Kontrollgruppe folgende p-Werte: VEV_{ges} : $p = 0.63/ 0.84/ 0.96$.

¹⁸ Für die Differenz_{Post-Prä} des RS_{ges} ergaben sich aus dem Kolmogorov-Smirnov-Test für die Gesamtstichprobe/ Experimentalgruppe/ Kontrollgruppe folgende p-Werte: RS_{ges} : $p = 0.50/ 0.70/ 0.96$.

¹⁹ Für die Differenz_{Post-Prä} des FLZ_{AL} ergaben sich aus dem Kolmogorov-Smirnov-Test für die Gesamtstichprobe/ Experimentalgruppe/ Kontrollgruppe folgende p-Werte: FLZ_{AL} : $p = 0.99/ 0.98/ 0.99$.

des FLZ sind so angeordnet, dass höhere Werte eine höhere Zufriedenheit bedeuten (s. Anhang A.1.1 Seite 211). Eine positive Differenz_{Post-Prä} bedeutet daher einen Anstieg der Zufriedenheit zwischen den beiden Messzeitpunkten. Die statistische Auswertung mittels Gepaarten t-Tests auf die Differenz_{Post-Prä} des FLZ_{AL} ergab für die Gesamtstichprobe und Kontrollgruppe signifikante Ergebnisse (s. Tabelle 6.12 Seite 110) und führte zur Annahme von H_1 . Der Zwei-Stichproben t-Test war nicht signifikant und führte zur Annahme (oder Beibehaltung) der H_0 .

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die in der Standardbatterie verwendeten Messinstrumente im Prä-Post-Vergleich generell eine Verbesserung der jeweiligen Symptomatik andeuteten. Die mittels Differenzen_{Post-Prä} ermittelten Veränderungen zeigten bei den jeweiligen Berechnungen der Gepaarten t-Tests in die gewünschte Richtung. Bei Fragebögen, in denen *hohe* Werte ein «gutes» Ergebnis suggerierten, zeigten *positive* Differenzen_{Post-Prä} eine Besserung der Symptome an. Dagegen war eine Besserung der Symptome bei Fragebögen, in denen *hohe* Werte ein «schlechtes» Ergebnis darlegten, mit *negativen* Differenzen_{Post-Prä} vorzufinden. Gruppenunterschiede zeigten sich lediglich im Inkongruenzfragebogen (INK), nämlich in der Inkongruenz bezüglich der Vermeidungsziele (IVZ). Bezüglich Inkongruenz war die Experimentalgruppe der Kontrollgruppe überlegen.

6.2.2 Sekundäre Outcome-Messungen

Messung der Verträglichkeit anhand der Udvalg for Kliniske Undersøgelser-Nebenwirkungsskala

In unserer Studie wurden die berichteten Nebenwirkungen des jeweilige primären Antidepressivums und der eventuellen Begleitmedikation mittels der Udvalg for Kliniske Undersøgelser-Nebenwirkungsskala (UKU), einem halb-strukturierten klinischen Interview zur Beschreibung des Ausmasses an psychischen, neurologischen, autonomen und sonstigen Nebenwirkungen von Arzneimitteln systematisch erfasst (s. Kapitel 5.2.2 Seite 82). Diese Skala erlaubte uns neben der oben berichteten Fragestellung betreffend Wirksamkeitsvergleich (*efficacy*) der Behandlungsmodalitäten auch die Verträglichkeit (*tolerability*) bezüglich der verabreichten Medikamente als sekundäres Outcome zu untersuchen. In diesem Kapitel werden demzufolge die Experimental- und Kontrollgruppe sowohl bezüglich der Subskalen der UKU (psychische, neurologische, autonome und sonstige Nebenwirkungen) als auch für jedes individuelle UKU-Item analysiert. Für die Ergebnisse der Subskalen sei auf Kapitel 6.2.1 Seite 103 hingewiesen. Tabelle 6.10 Seite 105 zeigt, dass sowohl die Subskala UKU_{psych} (= berichtete psychischen Nebenwirkungen) als auch der Gesamtwert der UKU-Nebenwirkungsskala (UKU_{ges}) signifikant wurden. Abbildung 6.12 Seite 118 stellt diese Ergebnisse graphisch dar. In diesem Abschnitt soll nun auf die Auswertung der einzelnen Items der UKU-Nebenwirkungsskala eingegangen werden.

Dabei ist nochmals darauf hinzuweisen, dass gemäss den Vorgaben der Stufenplanstudie die Experimentalgruppe entweder mit Efexor® oder Cipralex® behandelt wurde. Bei der Kontrollgruppe war kein spezifisches Antidepressivum vorgeschrieben (Treatment as usual). Für die Auswertung der einzelnen Items der UKU-Nebenwirkungsskala haben wir uns für die Berechnung von *Change scores* entschieden. Eine solche Auswertung der Udvalg for Kliniske Undersøgelser-Nebenwirkungsskala weist einzelne Besonderheiten auf, die hier für ein besseres Verständnis kurz aufgeführt werden sollen:

- In einem ersten Auswertungsschritt wurden für jeden Patienten die Veränderungswerte (*Change scores*) ermittelt.
- Change scores wurden wie folgt berechnet: Der höchste Wert in den jeweiligen wöchentlichen Nachuntersuchungen (*Follow-up*) minus Baseline-Wert.

- Jedes Item der UKU-Skala umfasst 0, 1, 2 und 3 Punkte, welche «keine oder fraglich vorhandene», «milde», «mässige» und «starke» Symptomausprägung bzw. Nebenwirkung bedeuten.
- Demzufolge können die Change scores bezüglich Baseline von -3 (maximale Besserung) bis +3 (maximale Verschlechterung) reichen.
- Ein solches Vorgehen berücksichtigt die ursprüngliche Ausprägung eines Symptoms zum Baseline-Zeitpunkt, da viele Patienten bereits bei Studienbeginn gewisse Nebenwirkungen berichten, die nicht von der Studienmedikation abhängig sind.
- Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich des höchsten UKU-Change score für jedes Item mittels eines Mann-Whithney-U-Test verglichen.
- Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen die fehlenden Werte gewisser Items mitberücksichtigt werden. Diese werden dadurch verursacht, dass gewisse Fragen nur Frauen und andere nur Männer betreffen.
- Da die Daten weitgehend vollständig waren, konnte auf eine Multiple Imputation verzichtet werden.

Tabelle 6.13 Seite 116 zeigt die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mittels Mann-Whithney-U-Test aufgrund der Change scores. Diese konnten an einer Stichprobengrösse von $N = 58$ Patienten (33 Frauen und 25 Männer) berechnet werden. Die Experimentalgruppe umfasste $n_{\text{Exp.}} = 26$ Patienten, davon waren 15 Frauen und 11 Männer. Die Kontrollgruppe umfasste 32 Patienten, davon waren 18 Frauen und 14 Männer. Die jeweiligen Change scores reichen von -3 bis +3. An dieser Stelle ist nochmals darauf hinzuweisen, dass bei der UKU-Nebenwirkungsskala positive Werte eine Symptomverschlechterung und negative Werte eine Symptombesserung bedeuten, weil die Skala so konzipiert ist, dass hohe Werte starke Nebenwirkungen anzeigen (vgl. die Beschreibung der Skala in Kapitel 5.2.2 Seite 82 und im Anhang A.1.2 Seite 212). Beide Gruppen unterschieden sich bezüglich Change Score beim Mann-Whithney-Test in folgenden Variablen signifikant: *Akathisie* (Item 16)²⁰, *Pruritus* (Item 36)²¹, *Erektile Dysfunktion* (Item 47), *Ejakulatorische Dysfunktion* (Item 48) und *Orgasmusstörungen* (Item 49), letzteres betrifft beide Geschlechter. Hier stellt man fest, dass besonders sexuelle Nebenwirkungen auf den eingenommenen Medikamente signifikant wurden. Allerdings ist bei der Interpretation dieser Variablen zu berücksichtigen, dass Item 47 und 48 lediglich Nebenwirkungen von Männern betreffen und die Stichprobengrösse daher viel kleiner war. Die fehlenden Werte in diesen beiden Variablen (Item 47 = 33 Missing data und Item 48 = 34 Missing data) verringern die Aussagekraft. In Tabelle 6.13 Seite 116 lassen die ermittelten Change Scores in Prozentangaben signifikant stärkere Nebenwirkungen bei der Experimentalgruppe für die Variablen UKU_{Pru} ($p = .013$), UKU_{Ere} ($p = .006$), UKU_{Eja} ($p = .031$) und UKU_{Org} ($p = .008$) erkennen. Ausser Pruritus betreffen diese Items sexuelle Dysfunktionen und v. a. männliche. Allerdings besteht bei der Kontrollgruppe für die Variable UKU_{Aka} , welche die allgemeine

²⁰ Mit Akathisie (gr. = a- nicht, kathisis = sitzen = «Unfähigkeit zu sitzen»), auch Taskinesie oder Sitzunruhe genannt, wird eine neurologische Störung bezeichnet, die sich in einer allgemeinen motorischen Unruhe – bis hin zur Unfähigkeit, still sitzen zu können – äussert. Sie wird zu den Dyskinesien gerechnet und wird subjektiv als eine innere Unruhe und einem nicht bezwingbaren Bedürfnis sich zu bewegen empfunden. Insbesondere sitzende oder stehende Positionen sind betroffen. Nicht selten sind repetitive Bewegungen mit Händen und Füßen, die das Bewegungsbedürfnis jedoch nur kurz befriedigen können, zu beobachten.

²¹ Mit Pruritus (lat. prurire = jucken) wird ein Juckreiz bezeichnet und als unangenehme Empfindung der Haut wahrgenommen, die Kratzen provoziert. Die Botenstoffe des Histamins, welches von Makrophagen freigesetzt werden, können beispielsweise Juckreiz auslösen. Pruritus wird aber v. a. durch verabreichte Psychopharmaka verursacht. Die verursachten Hautveränderungen stellen sich als stichförmige Rötungen dar.

motorische Unruhe beschreibt, signifikant stärkere Nebenwirkungen ($p = .024$). Tabelle 6.14 Seite 117 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Maximalwerte und den Interquartilbereich (IQR) der Change scores jedes Items der UKU-Nebenwirkungsskala.

VARIABLE	N	Change Score ^a , %							p-Wert ^b
		-3	-2	-1	0	1	2	3	
UKU_{Aka}									
Experimentalgr.	26	0	0	3.8	96.2	0	0	0	.024*
Kontrollgr.	32	0	3.1	3.1	65.6	9.4	18.8	0	
UKU_{Pru}									
Experimentalgr.	26	0	0	3.8	73.1	7.7	15.4	0	.013*
Kontrollgr.	32	0	3.1	3.1	93.8	0	0	0	
UKU_{Ere}									
Experimentalgr.	11	0	0	0	54.5	27.3	18.2	0	.006**
Kontrollgr.	14	0	0	0	100	0	0	0	
UKU_{Eja}									
Experimentalgr.	11	0	0	0	45.5	27.3	9.1	18.2	.031*
Kontrollgr.	13	0	0	0	84.6	15.4	0	0	
UKU_{Org}									
Experimentalgr.	26	0	0	0	65.4	15.4	11.5	7.7	.008**
Kontrollgr.	30	3.3	3.3	0	86.7	0	0	0	

Tabelle 6.13: Kreuztabelle der signifikanten UKU-Change scores. ^a Change Scores wurden als Follow-up-Werte minus Baseline-Werte berechnet; -3 = starke Besserung, -2 = mässige Besserung, -1 = minimale Besserung, 0 = keine oder fragliche Veränderung, 1 = minimale Verschlechterung, 2 = mässige Verschlechterung, 3 = starke Verschlechterung; ^b Mann-Whitney-U-Test; Abkürzungen: UKU_{Aka} = Akathisie, UKU_{Pru} = Pruritus, UKU_{Ere} = Erektile Dysfunktion, UKU_{Eja} = Ejakulatorische Dysfunktion, UKU_{Org} = Orgasmusstörungen (männlich und weiblich), UKU = Udvalg for Kliniske Undersøgelser-Nebenwirkungsskala

Abbildung 6.12 Seite 118 zeigt den Zeitverlauf der UKU-Nebenwirkungsskala (vgl. Lineare gemischte Modelle 6.2.1 Seite 103) über die maximal 18 Therapiewochen. Die Kurve der Experimentalgruppe zeigt einen grösseren Abfall als die der Kontrollgruppe, was auf eine stärkere Abnahme der Gesamtzahl berichteter Nebenwirkungen hindeutet.

Auswertung des Medikamentenkonsums bis zur Remission

Die beiden Gruppen wurden auch bezüglich des Medikamentenkonsums bis zum Zeitpunkt der Remission miteinander verglichen. Bei allen Patienten, die im Verlauf der Studie eine Remission zeigten und als «Completer» galten, wurde der Medikamentenkonsum über die gesamte Studiendauer erfasst, d. h. von Studienbeginn bis zum Zeitpunkt der ersten Remission. Bei dieser Unterstichprobe ($N = 42$) wurde der Medikamentenkonsum, d. h. sowohl die Anzahl konsumierter Arzneimitteln als auch deren Menge (Quantität) ermittelt. Der Medikamentenkonsum wurde in vier Kategorien unterteilt: Antidepressiva, Neuroleptika, Hypnotika und pflanzliche Sedativa. Der Gruppenvergleich wurde bezüglich dieser Variablen ausgewertet.

Für die jeweilige Studiendauer, d. h. Tag 1 bis zur Remission, wurde jedes Medikament nach den vier Medikamentenkategorien (Antidepressiva, Neuroleptika, Hypnotika, pflanzliche Sedativa) unterteilt und deren Tagesdosierung ermittelt. Die Excel-Codierungstabelle enthielt den Namen des Medikamentes, die spezifizierte Dosierung, Anzahl und Zeitpunkt (morgens, mittags, abends, nachts) der Einnahme

6 Ergebnisse der Stufenplanstudie

NEBENWIRKUNGEN	STICHPROBEN									
	Exp. M(SD)	MD	Min.	Max.	IQR	Kontr. M(SD)	MD	Min.	Max.	IQR
1. Konzentrationsschwierigkeiten	0.00(0.18)	0	-1	2	2	0.13(0.18)	0	-2	3	0
2. Asthenie/gesteigerte Ermüdbarkeit	0.08(0.21)	0	-2	2	2	0.16(0.19)	0	-2	2	1
3. Schläfrigkeit/Sedation	0.23(0.21)	0	-2	3	1	0.23(0.21)	0	-2	3	1
4. Gedächtnisschwierigkeiten	0.16(0.18)	0	-1	2	2	0.16(0)	0	-2	3	2
5. Depression	-0.15(0.21)	0	-2	3	1	-0.03(0.20)	0	-2	3	0.8
6. Anspannung/innere Unruhe	0.08(0.23)	0	-2	2	2	0.09(0.22)	0	-2	3	1.8
7. Verlängerte Schlafdauer	-0.08(0.11)	0	-2	1	0	0.34(0.18)	0	-1	3	0
8. Verkürzte Schlafdauer	0.46(0.20)	0	-2	3	1	0.19(0.25)	0	-3	3	2
9. Verstärkte Traumaktivität	0.31(0.25)	0	-3	3	1	0.75(0.22)	0	-2	3	1.8
10. Emotionale Gleichgültigkeit	0.12(0.20)	0	-2	3	0	0.41(0.18)	0	-2	3	1
11. Dystonie	0.08(0.13)	0	-3	1	0	0.22(0.11)	0	0	3	0
12. Rigidität	0.08(0.08)	0	-1	1	0	0.13(0.09)	0	-1	2	0
13. Hypokinesie/Akinesie	0.16(0.09)	0	-2	0	0	-0.03(0.11)	0	-2	1	0
14. Hyperkinesie	0.08(0.08)	0	0	2	0	0.06(0.04)	0	0	1	0
15. Tremor	0.08(0.12)	0	-2	1	0	0.34(0.15)	0	-1	3	1
16. Akathisie	-0.04(0.04)	0	-1	0	0	0.38(0.17)	0	-2	2	1
17. Epileptische Anfälle	0(0)	0	0	0	0	-0.13(0.10)	0	-3	0	0
18. Parästhesien	0.04(0.07)	0	-1	1	0	0.34(0.19)	0	-3	3	0.8
19. Akkomodationsschwierigkeiten	0.27(0.13)	0	-1	2	0.3	0.28(0.14)	0	-1	3	0
20. Verstärkter Speichelfluss	0.12(0.08)	0	0	2	0	0.03(0.00)	0	0	1	0
21. Verminderter Speichelfluss	0.08(0.21)	0	-2	3	0	0.47(0.21)	0	-2	3	1
22. Übelkeit/Erbrechen	0.15(0.20)	0	-3	2	0.3	0.13(0.15)	0	-1	3	0
23. Diarrhö	0.08(0.17)	0	-3	2	0	0.19(0.13)	0	-2	1	0
24. Obstipation	0.38(0.15)	0	0	3	1	0.28(0.13)	0	-1	3	0
25. Miktionsstörungen	0.08(0.21)	0	-2	3	0	-0.63(0.09)	0	-2	1	0
26. Polyurie/Polydipsie	0.38(0.17)	0	-1	2	1	0.25(0.17)	0	-2	3	0.8
27. Orthostatischer Schwindel	0.23(0.21)	0	-3	2	1	0.13(0.14)	0	-1	3	0
28. Palpitation/Tachykardie	0.08(0.16)	0	-2	2	0	-0.13(0.15)	0	-2	2	0
29. Verstärkte Transpirationsneigung	0.46(0.19)	0	-1	3	1	0.75(0.23)	0	-1	3	2
30. Exanthem:										
31. - morbilliform	-0.04(0.04)	0	-1	0	0	0.06(0.04)	0	0	1	0
32. - petechial	0(0)	0	0	0	0	0.03(0.03)	0	0	1	0
33. - urikariell	0(0)	0	0	0	0	0.03(0)	0	-3	3	0
34. - psoriatisch	0(0)	0	0	0	0	0.03(0.03)	0	0	1	0
35. - nicht zu klassifizieren	0(0)	0	0	0	0	0.03(0.03)	0	0	1	0
36. Pruritus	0.35(0.16)	0	-1	2	0.3	-0.09(0.07)	0	-2	0	0
37. Photosensibilität	0.08(0.09)	0	-1	2	0	0.12(0.09)	0	0	2	0
38. Vermehrte Pigmentierung	0(0)	0	0	0	0	-0.09(0.07)	0	-2	0	0
39. Gewichtszunahme	0.35(0.11)	0	0	2	1	0.56(0.20)	0	-2	3	1
40. Gewichtsverlust	-0.08(0.23)	0	-3	2	0	0.03(0.22)	0	-2	3	0
41. Menorrhagie	0.13(0.13)	0	0	2	0	-0.06(0.14)	0	-2	1	0
42. Amenorrhö	0(0)	0	0	0	0	0.09(0.09)	0	0	1	0
43. Galaktorrhö	0(0)	0	0	0	0	0.11(0.18)	0	-1	3	0
44. Gynäkomastie	0(0)	0	0	0	0	0(0)	0	0	0	0
45. Gesteigerte Libido	0(0)	0	0	0	0	0.16(0.16)	0	-3	3	0
46. Verminderte Libido	0.42(0.23)	0	-2	3	1	0.50(0.22)	0	-1	3	1
47. Erektile Dysfunktion	0.63(0.24)	0	0	2	1	0(0)	0	0	0	0
48. Ejakulatorische Störungen	1.00(0.36)	0	0	3	2	0.15(0.10)	0	0	1	0
49. Orgasmusstörungen	0.62(0.19)	0	0	3	1	0.03(0.19)	0	-3	3	0
50. Trockene Vagina	0(0)	0	0	0	0	0.11(0.08)	0	0	1	0
51. Kopfschmerzen:										
52. - Spannungskopfschmerzen	0.35(0.17)	0	-1	2	1	0.16(0.17)	0	-2	2	0.8
53. - Migräne	0.19(0.12)	0	0	3	0	0.19(0.17)	0	-3	3	0
54. - andere Formen	0(0)	0	0	0	0	-0.03(0.14)	0	-2	3	0
55. Physische Abhängigkeit	0.19(0.12)	0	0	3	0	0.13(0.15)	0	-2	3	0
56. Psychische Abhängigkeit	0.08(0.09)	0	-1	2	0	-0.09(0.18)	0	-3	3	0
57. Globale Einschätzung: Patient	0.63(0.19)	0	-1	2	1	0.48(0.15)	0	-1	2	1
58. Globale Einschätzung: Arzt	0.65(0.16)	0	-2	3	1	0.34(0.16)	0	-2	3	1
59. Konsequenzen	0.21(0.10)	0	0	1	0	0.29(0.12)	0	0	3	0

Tabelle 6.14: Deskriptive Statistik der Change scores der UKU-Nebenwirkungsskala. Abkürzungen: M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, MD = Median, Min. = Minimum, Max. = Maximum, IQR = Interquartilbereich (interquartilrange)

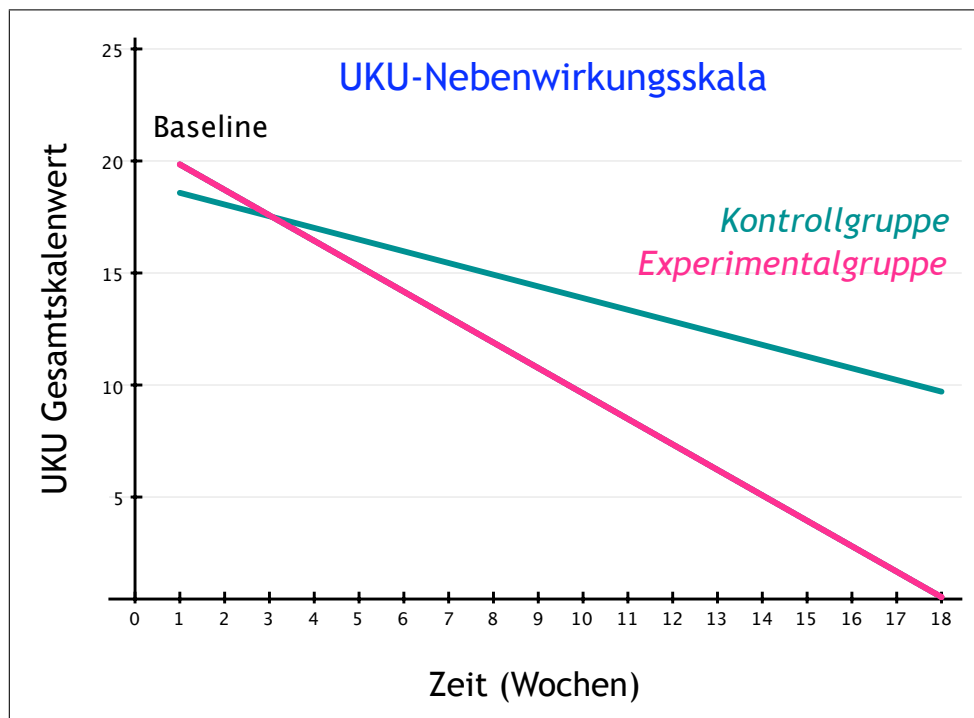


Abbildung 6.12: Analyse des Zeitverlaufs der UKU-Nebenwirkungsskala anhand Linearer gemischter Modelle getrennt für die Kontroll- und Experimentalgruppe

der spezifizierten Dosierung innerhalb von 24h sowie Anzahl Tage der Verabreichung. Für jede Dosisteigerung wurde eine neue Zeile in der Excel-Codierungstabelle begonnen. Aus diesen Angaben konnte für die definierte Studiendauer bis zur Remission sowohl die Gesamtzahl eingenommener Medikamente als auch deren konsumierten Mengen berechnet werden. Die Gesamtzahl jedes eingenommenen Medikamentes bis zur Remission wurde anschliessend mittels der angenommenen mittleren Tagesdosis oder sog. «Defined daily dosis» (DDD) standardisiert.²² Das Antidepressivum Efexor® (Venlafaxin) hat z. B. bei oraler Darreichungsform eine DDD von 0.1 g. Dies bedeutet, dass ein durchschnittlicher Patient, der das Antidepressivum gegen seine Depression (Hauptindikation von Efexor®) etwa 100 mg pro Tag einnimmt.²³ Wenn ein Patient beispielsweise während einer Studiendauer von 6 Woche oder 42 Tagen insgesamt 3712.5 mg des Antidepressivums Efexor® einnahm, kann man sagen, dass er bis zur Remission 37.13 DDD konsumierte. Die Anzahl Defined daily doses von 37.13 ergibt sich aus folgender

²² Die *Defined daily doses* (DDD) bezeichnen eine Masseinheit, die im Rahmen der ATC-Klassifikation (Anatomisch-Therapeutisch-Chemische-Klassifikation) vom WHO Collaborative Center for Drug Statistics Methodology (<http://www.whocc.no/atcddd>) berechnet wird. Sie gibt die angenommene mittlere Tagesdosis bei Erwachsenen für einen Wirkstoff und deren Hauptindikation an. Die WHO definiert es folgendermassen: „The DDD is the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults“. DDD gibt nicht notwendigerweise die empfohlene oder tatsächlich verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wieder, sondern ist eine technische Mass- und Vergleichseinheit. Die Verwendung des ATC/DDD-Systems erlaubt eine Standardisierung der Arzneimittelgruppierung und bietet eine stabile Metrik, um den Arzneimittelverbrauch verschiedener Länder, Regionen und anderer Schauplätze des Gesundheitswesens miteinander zu vergleichen und Entwicklungen im Medikamentengebrauch über die Zeit und in unterschiedlichen Zusammenhängen zu untersuchen.

²³ Aus dem Amtlichen ATC-Index der DDD-Angaben 2009 des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (<http://www.dimdi.de>).

Berechnung: 3712.5 mg (*Gesamtmenge des Antidepressivums Efexor®*) / 100 mg (*Defined daily doses für das Antidepressivum Efexor®*).

In einem ersten Schritt wurde nach der Umwandlung in DDD die Menge konsumierter Medikamente bis zur Remission in beiden Gruppen verglichen. Tabelle 6.15 Seite 120 stellt die Ergebnisse dieser ersten Auswertung dar.²⁴ In einem weiteren Schritt wurde die Anzahl der eingenommenen Medikamente bis zur Remission in beiden Gruppen verglichen. Die Ergebnisse dieser zweiten Auswertung sind in Tabelle 6.16 Seite 121 dargestellt.

Nachfolgend sollen die Ergebnisse dieser beiden Tabellen zusammengefasst werden. Auch hier ist nochmals darauf hinzuweisen, dass gemäss den Vorgaben der Stufenplanstudie die Experimentalgruppe entweder mit Venlafaxin (Efexor®) oder Escitalopram (Ciprallex®) behandelt wurde. Dabei waren die Antipsychotika Quetiapin (Seroquel®) und Aripiprazol (Abilify®) bei wahnhafter Depressionen sowie die Bedarfsmedikation mit Lorazepam (Temesta®), Chloralhydrat (Chloraldurat®) und Zolpidem (Stilnox®) in der Experimentalgruppe erlaubt. Bei der Kontrollgruppe bestanden – wie bereits erwähnt – keine Vorgaben bezüglich der Medikation.

Aus Tabelle 6.15 Seite 120 ist ersichtlich, dass in der Kontrollgruppe verschiedene Antidepressiva eingenommen wurden (Polypharmazie). In der Experimentalgruppe nur die beiden vorgeschriebenen, nämlich Efexor® und Ciprallex®. Im Gegensatz dazu wurde Remeron® signifikant öfters in der Kontrollgruppe eingenommen. Auffallend ist, dass die Experimentalgruppe signifikant häufiger Chloraldurat® einnahm. Auch die mittleren DDD der entsprechenden Medikamente lagen in der Experimentalgruppe höher bis doppelt so hoch, waren jedoch nicht signifikant höher. Auch lagen die mittleren DDD für Temesta in der Experimentalgruppe auffallend hoch.

Aus Tabelle 6.16 Seite 121 lässt sich erkennen, dass die Experimentalgruppe signifikant weniger verschiedene Antidepressiva einnahm und somit weniger Medikamentenwechsel hatte. Die Mehrheit der Patienten der Experimentalgruppe (n = 15, 88 %) brauchte nur ein Antidepressivum bis zur Remission, nur zwei Patienten (12 %) brauchten zwei davon. Dagegen sah die Verteilung bei der Kontrollgruppe anderes aus: 11 Patienten (44 %) brauchten nur ein Antidepressivum bis zum Erlangen der Remission, weitere 11 Patienten (44 %) konsumierten zwei Antidepressiva und 3 Patienten (12 %) sogar 3 davon. Neben der signifikant höheren Anzahl an Antidepressiva war in der Kontrollgruppe auch eine signifikant höhere Anzahl an eingenommenen Hypnotika zu beobachten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Experimentalgruppe bis zur Remission abgesehen vom Hypnotikum Chloraldurat® nicht signifikant höhere DDD konsumieren als die Kontrollgruppe. Der signifikant höhere Konsum des Hypnotikums Chloraldurat® muss aber berücksichtigt werden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Efexor® und Ciprallex® im Vergleich z. B. mit Remeron® weniger Müde machen und daher bei solchen Arzneimitteln gleichzeitig auch höhere Benzodiazepine benötigt werden z. B. bei Schlafschwierigkeiten.

²⁴ Daily defined Doses bei orale Einnahme für *Efexor* = 100 mg, *Ciprallex* = 10 mg, *Sinquan* = 100 mg, *Surmontil* = 150 mg, *Trittico* = 300 mg, *Cymbalta* = 60 mg, *Remeron* = 30 mg, *Citalopram* = 20 mg, *Abilify* = 400 mg, *Seroquel* = 400mg, *Dipiperon* = 200 mg, *Truxal* = 300 mg, *Entumin* = 80 mg, *Temesta* = 2,5 mg, *Valium* = 10 mg, *Chloraldurat* = 1000 mg, *Imovane* = 7,5 mg und *Stilnox* = 10 mg.

SUBSTANZ	MEDIKAMENTENKONSUM (DDD)				
	Exp. (n = 17)		Kontr. (n = 25)		p-Wert ^e
	M(SD)	Max.	M(SD)	Max.	
DDD	n	DDD	n		
Antidepressiva					
<i>Venlafaxin (Efexor)</i>	30.75(34.11)	105.00	15.03(15.62)	43.50	.199
<i>Escitalopram (Cipralax)</i>	28.15(44.79)	111.50	20.34(47.47)	203.00	.776
<i>Doxepin (Siquan)</i>	0	0	0.38(1.90)	9.50	.410
<i>Trimipramin (Surmontil)</i>	0	0	1.07(2.73)	11.17	.087
<i>Trazodon (Trittico)</i>	0	0	0.17(0.61)	2.81	.238
<i>Duloxetine (Cymbalta)</i>	0	0	3.30(10.86)	51.00	.143
<i>Mirtazapin (Remeron)</i>	0	0	4.93(11.72)	47.00	.032*
<i>Citalopram (Citalopram)</i>	0	0	0.92(4.60)	23.00	.808
<i>Citalopram (Seropram)</i>	0	0	1.04(5.20)	26.00	.410
<i>Total</i>	59.72(36.12)	111.50	47.17(47.88)	207.83	.155
Neuroleptika					
<i>Aripiprazol (Abilify)</i>	0	0	0.16(0.80)	4.00	.410
<i>Quetiapin (Seroquel)</i>	2.10(7.81)	32.25	0.30(0.80)	3.50	.594
<i>Pipamperon (Dipiperon)</i>	0	0	0	0	.225
<i>Chlorprothixen (Truxal)</i>	0	0	0.37(1.37)	6.33	.752
<i>Clotiapin (Entumin)</i>	0	0	0.12(0.60)	3.00	.410
<i>Total</i>	2.14(7.91)	32.65	0.95(2.69)	12.83	.655
Benzodiazepine					
<i>Lorazepam (Temesta)</i>	30.73(70.33)	293.00	7.24(25.75)	128.00	.103
<i>Diazepam (Valium)</i>	0	0	0.86(4.32)	21.60	.410
<i>Total</i>	30.73(70.33)	293.00	8.10(25.86)	128.00	.160
Hypnotika					
<i>Chloralhydrat (Chloraldurat)</i>	5.96(14.17)	58.00	0.68(2.06)	9.00	.032*
<i>Zopiclon (Imovane)</i>	0	0	0.28(1.21)	6.00	.238
<i>Zolpidem (Stilnox)</i>	5.35(10.12)	36.00	2.90(6.12)	23.00	.311
<i>Total</i>	11.31(15.97)	58.00	3.86(7.36)	32.00	.056
Pflanzliche Sedativa					
<i>Redormin (Tabl.)^a</i>	19.41(35.90)	139.00	16.08(28.91)	102.04	.599
<i>Relaxane (Drg.)^b</i>	28.35(53.20)	174.00	29.48(65.87)	292.00	.614
<i>Salvia Wild (Trpf.)^c</i>	0	0	2.28(11.40)	57.00	.410
<i>Assalix (Drg.)^d</i>	0	0	0.48(2.40)	12.00	.410

Tabelle 6.15: Menge konsumierter Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine, Hypnotika und pflanzlicher Sedativa in Defined daily doses bis zur erstmaligen Remission. DDD = Defined daily doses; M = Mittelwerte; SD = Standardabweichung; Max. = Maximum; alle Angaben in mg ausser bei den pflanzlichen Sedativa, die auch ohne Defined daily doses-Angaben stehen; ^aEine Filmlinientablette (Tabl.) Redormin enthält 500 mg Trockenextrakt aus Baldrianwurzel u. a.; ^bEin Dragée (Drg.) Relaxane enthält 90 mg Trockenextrakt aus Pestwurz-Wurzel u. a.; ^c1ml = 20 Tropfen (Trpf.) alkoholhaltiger Salbeiextrakt; ^dEin Dragée (Drg.) Assalix enthält 393,24 mg Trockenextrakt aus Weidenrinde; ^eMann-Whitney-U-Test

SUBSTANZ	ANZAHL MEDIKAMENTE		p-Wert ^a
	Exp. (n = 17) n(%)	Kontr. (n = 25) n(%)	
Antidepressiva			.004*
1	15(88)	11(44)	
2	2(12)	11(44)	
3	-	3(12)	
Neuroleptika			.616
0	14(82)	19(76)	
1	2(12)	4(16)	
2	1(6)	1(4)	
3	-	1(4)	
Benzodiazepine			.577
0	6(35)	11(44)	
1	11(65)	14(56)	
Hypnotika			.035*
1	5(29)	15(60)	
2	9(53)	9(36)	
3	3(18)	1(4)	
Pflanzliche Sedativa			.606
0	6(35)	10(44)	
1	5(29)	9(36)	
2	6(35)	5(20)	
3	-	1(4)	

Tabelle 6.16: Anzahl eingenommener Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine, Hypnotika und pflanzlicher Sedativa bis zur erstmaligen Remission. Angaben in Häufigkeiten (n) und Prozente (%); ^a = Mann-Whitney-U-Test

7 Diskussion der Stufenplanstudie

Heute stehen zur Behandlung der Depression eine grosse Anzahl von medikamentösen Therapien zur Verfügung und auch neuere, besser verträgliche und dadurch besser akzeptierte Antidepressiva. Aber trotz unterschiedlichen biologischen Wirkungsmechanismen greifen alle der heute auf dem Markt existierenden ca. 30 Antidepressiva mehr oder weniger auf dieselben Systeme des Gehirns ein. Seit der Entdeckung der Antidepressiva in den 50er Jahren und der Entschlüsselung ihrer Wirkmechanismen (s. Exkurs «Die Entdeckung der ersten Antidepressiva» in Kapitel 2.3.1 Seite 19) wurden von Pharmakonzernen keine völlig neuen Antidepressiva auf den Markt gebracht. So weisen alle in den letzten 20 Jahren eingeführten Antidepressiva ein sehr ähnliches Wirkungsprofil auf. Ähnlich wie bei den Statine zur Prävention koronarer Herzerkrankungen (Ward et al., 2007) bleibt unklar, wie sich Antidepressiva bezüglich Wirksamkeit und Akzeptanz unterscheiden. Darüber hinaus sind viele der neuen Antidepressiva sog. «me-too» Medikamente, d. h. solche mit denselben Wirkmechanismen wie ältere gerade im Patentrecht ablaufende Antidepressiva und keine völlig neue Entdeckungen für die Behandlung depressiver Patienten (Cipriani et al., 2009). Wenn die Entwicklung neuer Medikamente der Grundlagenforschung (und der Pharmaindustrie) überlassen werden muss, so kann die klinische Forschung dennoch dazu beitragen, bereits vorhandene Medikamente/Substanzen hinsichtlich ihrer antidepressiven Wertigkeit in der Mono- oder Kombinationstherapie zu überprüfen. Als Beispiel könnte man die Lithium-Augmentation nennen.¹ Hier bekommen systematische Therapiealgorithmen in der Behandlung depressiver Patienten einen wichtigen Stellenwert, denn es geht nun mehr darum, wie die heute zur Verfügung stehenden Substanzen für ein optimales Therapieergebnis miteinander kombiniert werden können und wie das Vorgehen im Einzelnen auszuschauen hat. Das Ziel ist bei Patienten mit schon bestehender Nonresponse, diese rationale und empirisch begründete sequentielle Abfolge verschiedener Antidepressiva bzw. Medikamentenkombination im Sinne eines Stufenplans durchzuführen, um in einem mehr oder weniger schematischen Vorgehen eine Optimierung der Therapie zu erreichen.

Die bisherigen Studien zu Therapiealgorithmen in der Depressionsbehandlung zeigen, dass diese zu einem besseren klinischen Ergebnis führen als die übliche Standardbehandlung, sowohl im stationären als auch im ambulanten Sektor sowie bei gerontopsychiatrischen Patientengruppen. Die Anwendung von Therapiealgorithmen trägt demnach zu einer Verkürzung der Zeit bis zur Remission, einer Erhöhung der Responserate sowie einer stabileren Remission im zeitlichen Verlauf bei, so dass das strukturierte Vorgehen als ein effektives Mittel zur Reduktion therapieresistenter Verläufe angesehen werden kann (Wiethoff et al., 2009). Ob die spezifischen angewandten Behandlungsmethoden oder die sorgfältige, hochstrukturierte Vorgehensweise mit ihrer genauen Überwachung der Behandlungserfolge und der entsprechenden Anpassung der Therapie zu der Überlegenheit der algorithmusgestützten Therapie führt, ist indes noch nicht zu beantworten. Man kann gegenwärtig davon ausgehen, dass das strukturierte Vorgehen mit seiner operationalisierten Erfassung von Response und Nebenwirkungen und der damit

¹ Die Lithium-Augmentation, also die Kombination von Lithium mit einem Antidepressivum zur Potenzierung des antidepressiven Effektes, war auch in unserem Stufenplan eine Strategie. In den letzten Jahren hat man sich intensiv mit der Erforschung der Eigenschaften von Lithium beschäftigt (z. B. die *International Group for the Study of Lithium Treated Patients* (IGSLI) – Homepage: <http://www.igsl.org>). Lithium ist ein Element mit dem Symbol Li und der Ordnungszahl 3. Den Namen Lithium bekam das Element, weil es im Gegensatz zu Natrium und Kalium im Gestein entdeckt wurde. Weil es ein Element ist, kann Lithium nicht patentiert werden. Die Pharmaindustrie war daher bei der Erforschung von Lithium vorerst zurückhaltend, sucht derzeit aber nach ähnlichen Substanzen, die sich patentieren lassen.

verbundenen fein abgestimmten Anpassungsmöglichkeit der Therapie zu den Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen beiträgt.

7.1 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollen nun im folgenden Abschnitt zusammengefasst und unter Bezugnahme auf die in Kapitel 4 Seite 62 genannten Hypothesen kritisch diskutiert werden.

Erste Fragestellung

In unserer randomisierten kontrollierten Zürcher Stufenplanstudie mit insgesamt 85 behandelten Patienten ($n_{\text{Exp.}} = 42$, $n_{\text{Kontr.}} = 43$) wurde die algorithmusgestützte Depressionsbehandlung (*Standard step-wise drug treatment regimen*, SSTR) im Vergleich zur üblichen Therapie nach freier Arztentscheidung (*Treatment as usual*, TAU) einer Evaluation unterzogen. Untersucht wurden stationär-psychiatrisch behandelte Patienten mit einer leichten bis schweren unipolaren Depression mit oder ohne psychotische Symptome nach ICD-10-Kriterien. Obwohl die Einschlussdiagnosen mittels strukturiertem Interview (M.I.N.I.) erfasst wurden, war die Zahl der Komorbiditäten besonders hoch. Es wurden einzelne Patienten mit sekundärem Alkoholmissbrauch eingeschlossen. Obwohl Rush et al. (2006a) in der STAR*D-Studie fanden, dass Alkohol keinen Einfluss auf die Remissionswahrscheinlichkeit hat, muss man bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse den Einfluss dieser Komorbidität bezüglich Remission und Compliance berücksichtigen.

Die Auswertung mittels Cox Regression (Überlebenszeitanalyse) auf einer Intention-to-treat-Basis ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen (HR Remission = 0.9, $p = .743$; HR Response = 1.2, $p = .524$). Auch die Per-protocol-Analyse ($n = 46$) wurde nicht signifikant (HR Remission = 1.1, $p = .797$; HR Response = 1.4, $p = .328$). Die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines definierten Zeitraumes Remission zu erreichen gemessen anhand der HAMD₂₁ unterschied sich in der Stufenplanbehandlung (SSTR) (48 %) nicht signifikant von der Behandlung nach freier Arztentscheidung (TAU) (58 %). Die Responsewahrscheinlichkeit lag für die Experimentalgruppe bei 57 % und für die Kontrollgruppe bei 60 % und unterschied sich dementsprechend bezüglich beider Gruppen ebenfalls nicht signifikant (s. Kapitel 6.2.1 Seite 101). Die graphische Darstellung der Ergebnisse mittels der Kaplan-Meier geschätzten Überlebensfunktion belegt, dass zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede nachzuweisen waren (s. Abbildung 6.2 und Abbildung 6.3 Seite 103).

Ein weiteres Problem bei solchen randomisierten kontrollierten Algorithmusstudien ist die unvermeidlich hohe Dropout-Rate. Auch in unserer Studie lag die Gesamt-Dropout-Rate mit 46 % (60 % in der Experimentalgruppe und 33 % in der Kontrollgruppe) relativ hoch. Diese Dropout-Rate stimmt überein mit der ermittelten Dropout-Rate des Berliner Algorithmusprojektes (GAP III), in dem 40 % das Protokoll vorzeitig beendeten. Auch in der Berliner Algorithmusstudie lag wie in unserer Studie die Dropout-Rate bei der Experimentalgruppe höher als in der Kontrollgruppe, wobei der Unterschied in unserer Studie um fast die Hälfte grösser war (60 % vs 33 %). Dies ist darauf zurückzuführen, dass in der Experimentalgruppe Protokollverletzungen häufiger vorkamen als in der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 6.6 Seite 99). Wenn man in die Experimentalgruppe als Grund für einen Dropout die Protokollverletzung auslässt, so kann eine Dropoutrate von 40 % verzeichnet werden (vgl. Unterscheidung «typische» vs. «untypische» Dropouts). Trotzdem bleibt die Dropout-Rate in der Experimentalgruppe höher als in der Kontrollgruppe.

Angeichts dieser teilweise hohen Dropout-Raten sowohl in unserer Studie als auch bei anderen Untersuchungen muss die Anwendbarkeit der untersuchten Therapiealgorithmen in der klinischen Praxis diskutiert werden. Trivedi und Kollegen weisen darauf hin, dass Therapieleitlinien und Algorithmen

trotz ihrer nachgewiesenen Effektivität noch nicht in «real-world care settings» angekommen sind und untersuchen derzeit die Möglichkeit computerunterstützter Systeme (Trivedi et al., 2007). Die breitflächige Implementierung solcher Therapiealgorithmen in die klinische Praxis bedarf grosser Ressourcen und ist mit einem grossen Aufwand verbunden. Das Vorgehen muss unter den behandelnden Ärzten eingeführt werden und stösst dabei nicht selten vorerst auf Vorbehalte gegenüber der Angemessenheit und Sicherheit von Algorithmen. Auch besteht auf Seiten der Anwender Zweifel bezüglich der eigenen Fähigkeiten oder Kapazitäten in der Applikation solcher Algorithmen. Daher ist in dieser Hinsicht die Aufklärungsarbeit und das Bekanntmachen solcher Behandlungsoptionen enorm wichtig. Entscheidend bei der Einführung von Therapiealgorithmen in die klinische Praxis ist demnach die Entwicklung maximal evidenzbasierter und benutzerfreundlicher Algorithmen und eine umfassende Anleitung der anwendenden Ärzte.

Die erste Hypothese, dass die Depressionsbehandlung nach Stufenplan der Standardbehandlung nach freiem ärztlichem Entscheid hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Remission bzw. Response überlegen ist, konnte nicht bestätigt werden und führte zur Annahme (oder Beibehaltung) der Nullhypothese H_0 . Ebenfalls konnten die Hypothese einer besseren Compliance und günstigeren Dropout-Fallzahl der Experimentalgruppe nicht bestätigt werden, so dass die Alternativhypothese H_1 zu Gunsten der Kontrollgruppe angenommen werden musste.

Ein Hauptgrund für das Ausbleiben signifikanter Ergebnisse kann in der mangelnden Teststärke aufgrund der zu kleinen Stichprobe angesehen werden. Vergleicht man den Patientenfluss über die gesamte Studiendauer (vgl. 6.1 Seite 98) erkennt man, dass der Prozentsatz der für die Studie abgeklärten Patienten viel höher liegt als die tatsächliche Zahl an Patienten, die schliesslich in die Studie aufgenommen werden konnten. Obwohl die Ein- und Ausschlusskriterien breit angelegt waren, erwies sich die Rekrutierung der Patienten in der klinischen Routinepraxis als sehr schwierig. Wenn schon während der Einschlussphase ein Grossteil der Patienten nicht in Frage kommt oder $> 20\%$ in beiden Gruppen während des Verlaufs verloren gehen, mag die Studie in sich gültig sein (interne Validität), man kann aber keine zuverlässigen Schlüsse für das echte klinische Leben daraus ziehen (externe Validität) (Müllner, 2005). Daraus kann man schliessen, dass die Implementierung einer algorithmusgestützten Stufenplanbehandlung in der Praxis und ausserhalb universitärer Einrichtungen als schwierig zu beurteilen ist. Es ist darüber hinaus auch denkbar, dass die Strukturierung des Therapieprozesses aufgrund der regelmässig durchgeführten Ratings und Interviews durch den behandelnden Arzt, welche sowohl für die Experiment- als auch Kontrollgruppe in gleichem Ausmass stattfanden, bei beiden Gruppen einen Symptommrückgang hervorrufen konnte. Die Patienten wurden sowohl durch die erhöhte Aufmerksamkeit durch den behandelnden Arzt und/oder Interviewer als auch durch das eigene regelmässige Ausfüllen von Fragebögen zu ihren Symptomen und Befinden sensibilisiert. In der Berliner Algorithmusstudie (GAP III) konnte beobachtet werden, dass Algorithmusexposition bereits zu einem Ergebnisunterschied bei Entlassung beiträgt, auch wenn der Patient den Algorithmus im Verlauf wieder verlässt. In diesem Sinne wäre für unsere Studie ein Follow-up sinnvoll gewesen, um die Patienten in einer Nachuntersuchung erneut auf ihren Remissionsstatus zu prüfen. Dies liess sich aus praktischen Gründen nicht durchführen, und wir beschränkten uns in unserer Studie auf die akute Phase der Depression bei der Einweisung bis zum Zeitpunkt der ersten Remission. Um zu Überprüfen, ob die Remission anhält, wäre ein Follow-up z. B. nach sechs Monaten bzw. eine weitere Jahreskatamnese sinnvoll gewesen. Auch kritisch zu Betrachten ist die Definition «Zeit bis zur ersten Remission bzw. Response», welche in unserer Überlebenszeitanalyse (*survival analysis*) angewendet wurde und auch in anderen Studien üblich ist. Diese Definition ist kritisch zu betrachten, denn Patienten können mehrmals eine Remission oder Response gemäss den definierten Kriterien (z. B. eine Remission bei ≤ 8 Punkte und eine Response

bei einer 50 %-Reduktion zum Baseline-Wert bei der Hamilton Depression Scale) im Laufe der Untersuchung erleben. Bei der Beurteilung der Daten sollte daher diese praktische Definition der «Zeit bis zur Remission bzw. Response» berücksichtigt werden.

Zweite Fragestellung

Bei der Untersuchung der Zeitverläufe (*Time trends*) konnte hinsichtlich der erhobenen Veränderungsmasse (s. Kapitel 6.2.1 Seite 103) in beiden Gruppen ein eindeutig signifikanter Symptommrückgang beobachtet werden. Darüber hinaus ist bei der Berechnung der Linearen gemischten Modelle die Interaktion «Gruppe*Woche» über sämtliche Fragebögen, welche die Schwere der Depression (HAMD₂₁, MADRS, CGI_I und GDS), die Angstsymptomatik (HAMA_{ges} bzw. PAS_F) oder die subjektive Beeinträchtigung (SCL-90-R) massen, signifikant (s. Tabelle 6.10 Seite 105). Die Ergebnisse der Analyse der *Time trends* deuten darauf hin, dass es bei der Experimentalgruppe tendenziell zu einem schnelleren Symptommrückgang kam als bei der Kontrollgruppe.

Die zweite Hypothese, wonach beide Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Zeitverläufe unterschiedlich sein sollten, konnte bestätigt werden. Die Alternativhypothese H_1 , die ein Symptommrückgang bei der Gruppen postulierte und eine bessere Prognose bei der Experimentalgruppe voraussagte, konnte angenommen werden.

Dritte Fragestellung

Neben den rein störungsspezifischen Messinstrumenten wurde in der Zürcher Stufenplanstudie auch eine sog. Standardbatterie, die verschiedene Fragebögen wie z. B. den Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ) beinhaltete, bei Ein- und Austritt der Patienten erhoben. Die Standardbatterie wurde mittels der Differenzen_{Post-Prä} jedes Fragebogens anhand des Gepaarten t-Tests und für den Gruppenvergleich anhand des Zwei-Stichproben t-Tests ausgewertet, deren Ergebnisse in Tabelle 6.12 Seite 110 aufgeführt sind. Die Mittelwerte der Differenzen können aus Tabelle 6.11 Seite 109 entnommen werden. Insgesamt zeigt sich in beiden Gruppen im Prä-Post-Vergleich ein signifikanter Symptommrückgang. Die beiden Gruppen unterschieden sich lediglich bezüglich des Inkongruenzfragebogens (INK), insbesondere in der Inkongruenz bezüglich der Vermeidungsziele (IVZ), voneinander. Dieser Fragebogen misst, wie der Name bereits andeutet, die Inkongruenz (Unvereinbarkeit zwischen den Motivationalen Zielen und wahrgenommener Realität) (s. Kapitel 5.2.1 Seite 76). Der Inkongruenzfragebogen misst das Ausmass der Inkongruenz bezüglich Annäherungszielen und Vermeidungszielen. Je höher der Skalenwert, desto grösser ist die Inkongruenz, so dass hohe Gesamtwerte schlechter als tiefe Gesamtwerte zu beurteilen sind. Bezüglich Inkongruenz war die Experimentalgruppe der Kontrollgruppe überlegen.

Die dritte Hypothese, die postulierte, dass es einen Gruppenunterschied bezüglich der Prädiktoren wie Lebenszufriedenheit, allgemeiner Gesundheitszustand, Inkongruenz etc. der Standardbatterie gibt; konnte teilweise bestätigt werden. In vielen Messinstrumenten konnte im Prä-Post-Vergleich ein signifikanter Rückgang der Symptome separat für beide Gruppen beobachtet werden. Lediglich die Inkongruenz bezüglich Vermeidung, die bei der Experimentalgruppe niedriger und somit besser ausfiel, konnte zwischen den beiden Gruppen differenzieren. Die Alternativhypothese H_1 konnte somit teilweise bestätigt werden.

Vierte Fragestellung

Im Rahmen von Algorithmusstudien ist die Erfassung von Nebenwirkungen ein wichtiger Aspekt. Nebenwirkungen von Antidepressiva sind ein grosses Problem v. a. bei der Langzeitbehandlung depressiver Patienten. Selbst bei guter Patienteninformation sind Patienten schwer dazu zu bewegen, langfristig Medikamenten einzunehmen, wenn sie relevante Nebenwirkungen haben. Als relevant werden dabei von Patienten durchaus auch solche Nebenwirkungen angesehen, die «nur subjektiv störend» sind. Mittels der Udvalg for Kliniske Undersøgelser-Nebenwirkungsskala wurden bei allen Patienten im Laufe der Untersuchung, d. h. in wöchentlichen Abständen die Nebenwirkungen mittels halb-strukturiertem Interview erfasst. Da die Daten weitgehend vollständig waren, konnten wir auf eine Multiple Imputation der Daten verzichten. Die Berechnung mittels *Change scores* ergab signifikant höhere Nebenwirkungen bei der Experimentalgruppe bezüglich *Pruritus*, *Erektile Dysfunktion*, *Ejakulatorische Störungen* und *Orgasmusstörungen*. Bei der Nebenwirkung *Akathisie* war die Kontrollgruppe signifikant schlechter. Daraus ist ersichtlich, dass besonders die sexuellen Nebenwirkungen auf Medikamente signifikant wurden. Davon waren insbesondere männliche Symptome betroffen.

Die vierte Hypothese, dass die Experimentalgruppe weniger Nebenwirkungen aufweist als die Kontrollgruppe konnte nicht bestätigt werden, so dass die Alternativhypothese H_1 verworfen werden muss. Wie die erste Hypothese, die fälschlicherweise eine niedrigere Dropout-Rate bei der Experimentalgruppe annahm, muss nun auch diese Hypothese, die weniger Nebenwirkungen bei der Experimentalgruppe postulierte, verworfen werden.

Ein Zusammenhang zwischen der höheren Dropout-Rate und häufiger berichteten Nebenwirkungen in der Experimentalgruppe kann vermutet werden. Ob vor allem die sexuellen Nebenwirkungen, welche in der Experimentalgruppe signifikant häufiger vorkamen, mit der vorgeschriebenen Medikation im Rahmen des Stufenplans zusammenhängen, d. h. mit der Verschreibung von entweder Venlafaxin [Efexor®] (SNRI) oder Escitalopram [Ciprallex®] (SSRI) als anfängliche Monotherapie und konsekutive Aufdosierung, lässt sich nicht klar beurteilen. Zur Beantwortung dieser Frage lässt sich die vierte Fragestellung heranziehen, welche die Menge wie auch Anzahl konsumierter Antidepressiva bis zur ersten Remission zum Untersuchungsgegenstand machte.

Fünfte Fragestellung

Eine weitere Fragestellung sollte sowohl die eingenommene Menge an Arzneimitteln in Defined daily doses (DDD) als auch deren Quantität untersuchen. Die Auswertungen zeigten, dass die Experimentalgruppe keine signifikant höheren DDD bis zur Remission einnahm als die Kontrollgruppe ausser beim Hypnotikum Chloralhydrat. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Efexor® und Ciprallex® im Vergleich z. B. mit Remeron® weniger Müde machen und daher bei solchen Arzneimitteln gleichzeitig auch höhere Hypnotika oder Benzodiazepine benötigt werden z. B. bei Schlafschwierigkeiten. Bezüglich der Anzahl konsumierter Arzneimittel war bei Antidepressiva und Hypnotika ein signifikant häufigerer Konsum in der Kontrollgruppe zu beobachten. Dieser Befund lässt auf eine signifikant weniger häufigere Medikamentenumstellung (*switches*) in der Experimentalgruppe schliessen, was sich auf die Entwicklung von Therapieresistenz positiv auswirken dürfte.

Die fünfte Hypothese, die eine geringere Menge und Anzahl Arzneimittel und auch weniger Therapieumstellungen voraussagte, konnte nur teilweise bestätigt werden. Die Experimentalgruppe wies nur in der Anzahl konsumierter Arzneimittel wie auch bezüglich Therapieumstellungen signifikant niedrigere Werte auf. Bezüglich der Menge waren ausser einem Hypnotikum, welches in der Experimentalgruppe sogar höhere Werte aufwies, keine Unterschiede auszumachen.

7.2 Schlussfolgerungen und Ausblick

Ziel der weiteren Algorithmusforschung liegt in der Identifizierung von geeigneten klinischen oder biologischen Parametern, die eine effektive Individualisierung algorithmusgestützter Therapie ermöglichen. Es ist zu hoffen, dass durch Fortschritte auf dem Gebiet der Pharmakogenetik zukünftig spezifischere und validere Therapieempfehlungen ausgesprochen werden können. Ob auch die bisherigen Assoziationsdaten zu Polymorphismen wie z. B. der FKBP5 Gen (Ising et al., 2008; Binder et al., 2004) oder Promoterregionen des Serotonintransportergens (Stamm et al., 2008) oder des Glykogen-synthase-Kinase3B-Gens (Adli et al., 2007) mit einem Ansprechen auf ein Antidepressiva oder eine Lithiumaugmentation bei Nonrespondern zu einem genotypbasierten «Tailoring» algorithmusgestützter Therapiesysteme beitragen können, hängt von der zukünftigen Replikation solcher Studien ab. Für die Zukunft ist zu hoffen, dass eine auf biologischen Indikatoren basierende gezielte Differentialtherapie zu erheblich besseren Therapieergebnissen führt. Gerade angesichts des weitgehenden Fehlens ausreichender biologischer oder sonstiger Entscheidungsmerkmale für ein spezielles Antidepressivum müssen Therapiealgorithmen weiter überprüft und ausgebaut werden. Vielleicht lassen sich eines Tages nach der Identifizierung von geeigneten klinischen oder biologischen Parametern, diese auch in Algorithmen einbauen (*Tailoring*), was ein wichtiges Ziel der zukünftigen Algorithmusforschung sein wird.

Teil III

Kognitive Beeinträchtigungen bei Depression: Die neuropsychologische Untersuchung

8 Gestörte Kognition bei Depression

Speziell bei älteren Patienten wird über eine eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit während der Akutphase der Depression seit Langem berichtet, so dass hierfür bereits der Begriff der Pseudo-Demenz¹ eingeführt und die Abgrenzung von echten Demenzen zum differenzialdiagnostischen Problem erhoben wurde (Beblo, Macek, Brinkers, Hartje & Klaver, 2004). Schlimmstenfalls erinnern die Defizite des Patienten an eine Demenz. Doch auch in leichteren Fällen ist von Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen die Rede. Daneben findet sich häufig ein eigenartig langsames, umständliches, zähflüssiges und mühsames Denken, eine geradezu erschreckende Ideenarmut bis hin zur gefürchteten «Leere im Kopf». Die Betroffenen befürchten nicht selten «schwachsinnig» geworden zu sein. Die Gedanken kreisen ohne Ergebnis (Problem-Grübeln). Der Patient wirkt entscheidungerschwert, ambitendent, planungsunsicher und bezweifelt einmal getroffene Entscheidungen oft umgehend wieder. Diese Zustände remittieren meist mit der affektiven und motivationalen Kernsymptomatik, jedoch nicht immer vollständig, so speziell nach mehreren Episoden und im höheren Alter. Oft liegen selbst dann Leistungseinschränkungen nicht dauerhaft vor, sondern treten nur unter physischen und psychischen Belastungen auf (Beblo & Lautenbacher, 2006). Diese depressiven Residualsymptome liessen immer wieder darüber diskutieren, ob es einen Zusammenhang zwischen depressiven Störungen und dem späteren Auftreten einer Demenz bei älteren Patienten gibt. Als mögliche Ursachen hierfür erörterte man einerseits – ohne eindeutige Evidenzen zu haben – für depressive Erkrankte eine zusätzliche Prädisposition zu einer späteren demenziellen Entwicklung. Zum anderen können depressive Verstimmungen, vor allem im höheren Lebensalter, das erste Symptom einer demenziellen Störung sein. Und drittens fallen bei älteren Menschen beide Erkrankungen gar nicht so selten rein zufällig zusammen (Stoppe, 2000). Es zeichnet sich ab, dass Patienten mit affektiven Störungen spezifische Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und der exekutiven Funktionen aufweisen (Lautenbacher & Gauggel, 2004). Das neuropsychologische Profil akuter depressiver Patienten stellt einen prädikativen Wert für den weiteren Verlauf der Erkrankung dar und besonders exekutive Dysfunktionen bei geriatrischen Patienten werden mit einem Rückfall bzw. residuale Symptome in Zusammenhang gebracht (Alexopoulos et al., 2005; Alexopoulos, Kiosses, Klimstra, Kalayam & Bruce, 2002). Störungen neuropsychologischer Funktionen erhöhen das Risiko für therapieresistente Verläufe (Reppermund, 2007a). Insbesondere präfrontale Dysfunktionen (Exekutivfunktionen) stehen in dem Verdacht eine Ursache für ein schlechtes Ansprechen auf bestimmte Antidepressiva zu sein (Dunkin et al., 2000). Diese Befunde verdeutlichen, dass eine Erfassung und Dokumentation der kognitiven Einbussen depressiver Patienten ein wichtiger Hinweis für die Prognose und Therapie aufzeigen können. Ungeklärt bleibt inwieweit neuropsychologische Funktionen bei der Depression ausschliesslich auf den aktuellen Zustand (*state*) bezogen sind und inwieweit sie als Traitmarker der Krankheit angesehen werden können (Reppermund et al., 2007b). In den Lehrbüchern der neuropsychologischen Diagnostik finden sich unterschiedliche Einteilungen der neuropsychologischen Funktionsbereiche. Übereinstimmung besteht in der Unterteilung der Funktionen in:

- Aufmerksamkeit,
- Lernen und Gedächtnis,
- Planen und Handeln (exekutive Funktionen),

¹ Dieser Begriff wird heute im Allgemeinen nicht mehr verwendet.

- räumliche Leistungen.

Nachfolgend möchte ich einen kurzen Überblick über die oben genannte Unterteilung kognitiver Funktionen geben.

8.1 Aufmerksamkeit

Die Aufmerksamkeit ist definiert als ein «Zustand der gesteigerten Wachheit (Vigilanz) und Anspannung, der selektiven Orientierung des Wahrnehmens, Denkens und Handelns zugrunde liegt» (Fröhlich, 1997, S. 72-73). Aus dieser Definition wird deutlich, dass Aufmerksamkeitsprozesse kaum von anderen kognitiven Leistungen abgegrenzt werden können und dass es sich dabei eher um Basisleistungen handelt, die an Prozesse der Wahrnehmung, des Gedächtnisses, des Planens, des Problemlösens und an Sprachfunktionen beteiligt sind. Demnach ist Aufmerksamkeit als ein multidimensionales Konstrukt anzusehen. Nach heutigem Forschungsstand ist Aufmerksamkeit keine einheitliche Funktion, sondern ein Überbegriff für mindestens vier verschiedene kognitiven Teilfunktionen (Sturm, 2002) bestehend aus:

- der Alertness,
- der Daueraufmerksamkeit (Vigilanz),
- der selektiven Aufmerksamkeit,
- und der geteilten Aufmerksamkeit.

Alertness Unter *Alertness* wird der allgemeine Wachzustand bzw. die Aufmerksamkeitsaktivierung einer Person verstanden, die es ihr erlaubt, schnell und angemessen auf konkrete Anforderungen zu reagieren. Alertness lässt sich in eine tonische und in eine phasische Aktivierung (Arousal) unterteilen. Mit *tonischem Arousal* wird der allgemeine Wachzustand bezeichnet, der im Tagesverlauf charakteristische Schwankungen aufweist. Der Begriff des *phasischen Arousal* meint hingegen eine erhöhte Reaktionsbereitschaft im Hinblick auf ein erwartetes Ereignis wie z. B. unmittelbar nach einem Warnreiz («orienting») (Posner & Petersen, 1990). Die phasische Alertness ist zum Beispiel gefordert, wenn ein Sportler auf das Startsignal wartet, um dann sofort seine volle Leistung zu erbringen. Erfasst wird die phasische Alertness in der Regel in Reaktionszeitexperimenten, bei denen der Zielreiz durch einen Hinweisreiz angekündigt wird, im Gegensatz zu einer einfachen Reaktionszeitmessung ohne einen solchen Hinweisreiz.² Es ist eine Definitionsfrage, ob man das «tonische Arousal» den Aufmerksamkeitsprozessen zurechnet oder als einen Basisprozess des allgemeinen Wachzustandes begreift, der die Voraussetzung für jede effiziente kognitive Leistung darstellt. Auch die Zustände der Ermüdung und der allgemeinen Erschöpfung sind einem niedrigen tonischen Arousal zuzuordnen. Bei der «phasischen» («intrinsischen») Alertness oder Arousal handelt es sich hingegen um spezifische Formen der Fokussierung der Aufmerksamkeit im zeitlichen Verlauf. Unter dem Begriff der Aktiviertheit wird häufig auch die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bzw. kognitive Leistungsgeschwindigkeit mit einbezogen, die z. B. mithilfe von Zahlenverbindungstests gemessen werden kann.

² Da das Wissen über das voraussichtliche Eintreten eines kritischen Ereignisses die Reaktionsbereitschaft auch über einen verlängerten Zeitraum aufrechtzuerhalten vermag, haben Sturm und Willmes (2001) zusätzlich den Begriff der «intrinsischen Alertness» eingeführt, der die Aufrechterhaltung der Reaktionsbereitschaft über eine längere Zeitspanne umschreibt.

Daueraufmerksamkeit Die *Daueraufmerksamkeit* oder *Vigilanz* drückt einen Zustand der Aufmerksamkeit über längere Zeiträume aus. Bei Aufgaben zur längerfristigen Aufmerksamkeit werden relevante Reize selten und in unregelmässiger Reihenfolge zwischen einer grossen Anzahl irrelevanter Reize präsentiert. Der Proband soll demnach die Aufmerksamkeit in einer meist sehr monotonen Stimulusbedingung über längere Zeit hinweg aufrechterhalten.

Selektive Aufmerksamkeit Unter dem Begriff der *selektiven Aufmerksamkeit* wird die Fähigkeit verstanden, die Aufmerksamkeit aktiv auf einen relevanten Stimulus hinzuwenden, bei gleichzeitiger Unterdrückung von zeitlich oder räumlich integrierten, irrelevanten Stimuli. Die selektive Aufmerksamkeit wird meist anhand von Wahl-Reaktions-Aufgaben überprüft.

Geteilte Aufmerksamkeit Die *geteilte Aufmerksamkeit* verlangt die Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf mehrere Reize. Im Alltag kommt es häufig darauf an, mehrere Dinge gleichzeitig im Auge zu behalten. Dies erfordert die Fähigkeit zur Teilung der Aufmerksamkeit auf simultan ablaufende Prozesse. Dies ist im Alltag eher die Regel als die Ausnahme (Lane, 1982). Getestet wird diese Leistung mithilfe von «Dual-task»-Aufgaben, in denen gleichzeitig zwei verschiedene Reizdarbietungen beachtet werden müssen. Der Proband muss demzufolge simultan zwei Informationsquellen überwachen.

Informationsverarbeitung In der Aufmerksamkeitsforschung wird darüber hinaus zwischen zwei Arten der Informationsverarbeitung unterschieden: der «automatischen» («effortless») versus der «kontrollierten» («effortful») Informationsverarbeitung (Schneider & Shiffrin, 1977). Bei der automatischen Verarbeitung wird nur ein geringes Mass an Aufmerksamkeit benötigt. Sie erfolgt unbewusst, schnell und parallel und benötigt nur geringe kognitive Kapazitäten. So können auch mehrere automatische Prozesse zur gleichen Zeit ohne gegenseitige Beeinträchtigung stattfinden. Automatische Abläufe sind routinierte Aktivitäten, deren Ausführung schwer unterdrückt oder unterbrochen werden kann (z. B. Lesen). Die kontrollierte Informationsverarbeitung dagegen erfordert ein hohes Mass an Aufmerksamkeit. Sie erfolgt bewusst, langsam und seriell. Die Effizienz der Informationsverarbeitung steigt mit zunehmender Übung (z. B. Kopfrechnen). Schliesslich ist anzumerken, dass an den verschiedenen Teilfunktionen des Aufmerksamkeitssystems mehrere subkortikale (z. B. Hirnstamm, Mittel- und Zwischenhirn) sowie kortikale Regionen (parietale und präfrontale Strukturen, Cingulum) beteiligt sind. Da auch andere kognitive Funktionen wie beispielsweise die Wahrnehmung oder Gedächtnisprozesse, von intakten Aufmerksamkeitsleistungen abhängen, kann sich eine Störung der Aufmerksamkeit auch als Beeinträchtigung der Wahrnehmung oder des Gedächtnisses manifestieren (Zhil & Münzel, 2004).

8.1.1 Aufmerksamkeit bei der Depression

Depressive Patienten beklagen häufig einen Mangel an Konzentrationsfähigkeit (Ravnikilde et al., 2002). Sie haben Schwierigkeiten, Störreize zu ignorieren, zu lesen oder längeren Gesprächen zu folgen und sie schweifen mit ihren Gedanken schnell ab. Diese subjektiven Beschwerden werden mit Aufmerksamkeitsdefiziten assoziiert. Eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit kann mit hoher Wahrscheinlichkeit als Ursache für kognitive Störungen bei der Depression angesehen werden (Zihl, Grön & Brunbauer, 1998). Im Folgenden sollen die Ergebnisse zu den bereits angesprochenen Aufmerksamkeitsfunktionen dargestellt werden.

Alertness Allgemein werden depressive Patienten als langsam beschrieben (kognitive oder motorische Verlangsamung). In vielen Studien wurden Defizite bei Depressiven in einfachen Reaktionsaufgaben berichtet (z. B. Zihl et al., 1998). Überraschenderweise aber scheint nach neuesten Untersuchungen die

einfache Reaktionszeit depressiver Patienten kaum reduziert zu sein (Beblo & Lautenbacher, 2006). Gualtieri, Johnson und Benedict (2006) fanden nämlich heraus, dass die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit beeinträchtigt ist, nicht jedoch die Reaktionszeit. Somit kann höchstens von einer leicht reduzierten Reaktionsgeschwindigkeit depressiver Patienten ausgegangen werden.

Daueraufmerksamkeit Auch konnten bei depressiven Patienten oft Vigilanzdefizite gefunden werden (Zihl et al., 1998; Cohen, Lohr, Paul & Boland, 2001).

Selektive Aufmerksamkeit Ein typisches Paradigma der selektiven Aufmerksamkeit stellen Wahlreaktionsaufgaben dar, wobei auf bestimmte Reize, z. B. ein Kreuz reagiert werden muss, und auf andere, z. B. einen einfachen Strich, nicht (Go/Nogo Aufgaben). Wahlreaktionsaufgaben zur selektiven Aufmerksamkeit bringen unterschiedliche Ergebnisse: Mit einfachen Aufgaben scheinen depressive Patienten wenig Schwierigkeiten zu haben (Cohen et al., 2001), mit zunehmender Komplexität der Aufgaben zeigen Depressive jedoch vermehrt Probleme. Hierbei scheint nicht die Bewegungszeit, sondern die Überlegungszeit reduziert zu sein.

Geteilte Aufmerksamkeit In vielen Studien wird übereinstimmend über Defizite bei Aufgaben zur geteilten Aufmerksamkeit berichtet (Nebes et al., 2001; Lautenbacher, Spernal & Krieg, 2002). Insbesondere in sog. «Dual-task-Paradigmen», welche die simultane Durchführung von zwei Aufgaben erfordern, wurden Beeinträchtigungen depressiver Patienten gefunden.

Informationsverarbeitung Was die kontrollierte vs. automatische Informationsverarbeitung betrifft, wurden vor allem Defizite in der kontrollierten Informationsverarbeitung gefunden. Hierbei brauchen Patienten deutlich mehr Zeit als gesunde Personen. Die automatische Informationsverarbeitung hingegen bereitet den Patienten keine Probleme (Gualtieri et al., 2006). Auch Cohen et al. (2001) fanden 2001, dass depressive Patienten besondere Schwierigkeiten bei Aufgaben mit hohen Anforderungen an die Aufmerksamkeitsleistung haben.

8.2 Lernen und Gedächtnis

Lern- und Gedächtnisleistungen beinhalten den Erwerb (Lernen), die Speicherung (Behalten) und den Abruf (Erinnern) von verbalen oder nonverbalen Informationen. Das Gedächtnis wird nicht als eine einheitliche Funktion angesehen, sondern es lassen sich mehrere Arten des Gedächtnisses unterscheiden (Kurzzeit-, Arbeits-, Langzeit-, episodisches, semantisches- prospektives und prozedurales Gedächtnis). Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen sind unspezifische Leitsymptome der meisten akuten und chronischen ZNZ-Erkrankungen wie auch der Depression. Bei vielen Patienten sind sie die ersten oder einzigen Zeichen einer hirnorganischen Funktionsstörung. An dieser Stelle möchte ich daher auf die verschiedenen Gedächtnismodelle, die sich in der Literatur finden, näher eingehen und die neuesten wissenschaftlichen Entwicklungen der neurobiologischen Forschung beschreiben. In der Literatur findet sich eine Vielfalt von theoretischen Vorstellungen über die Struktur des Gedächtnisses. Generell erscheint eine Unterteilung in das zeitabhängige und das inhaltsabhängige Gedächtnis sinnvoll (Markowitsch, 1992). Zusätzlich sind verschiedene für das Gedächtnis bedeutsame Verarbeitungsprozesse zu differenzieren. Die Unterscheidung zeitlicher Aspekte des Gedächtnisses hat zu der Differenzierung von Kurz- und Langzeitgedächtnis (KZG vs. LZG) geführt (Atkinson & Shiffrin, 1968). Danach geht man davon aus, dass die Speicherdauer von Informationen im KZG auf max. eine Minute begrenzt ist und es eines zusätzlichen Prozesses (der Konsolidierung) bedarf, um Informationen langfristig zu speichern. Evidenz für diese unterschiedlichen Gedächtnissysteme stammt u. a. aus der Beobachtung an amnestischen

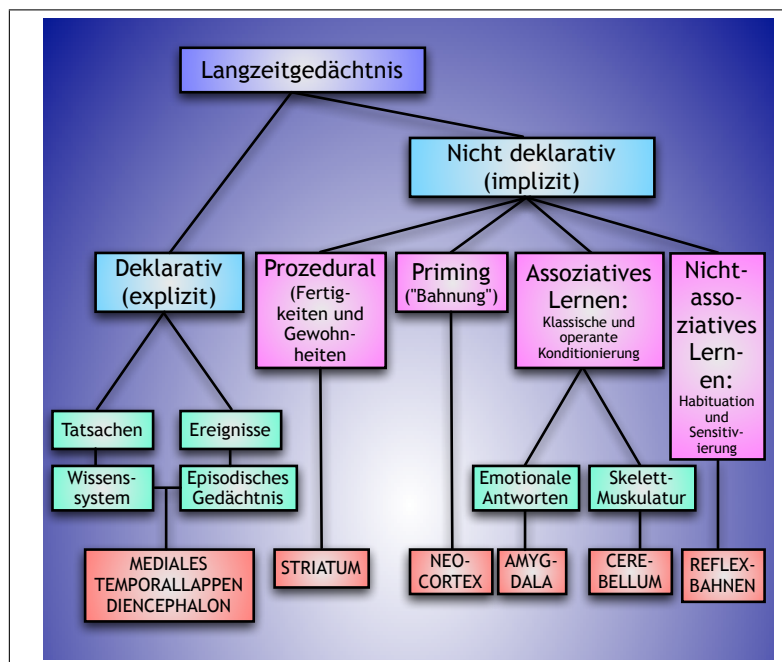


Abbildung 8.1: Taxonomie des Gedächtnissystems (Mod. nach: Milner, Squire und Kandel, 1998)

Patienten, die Informationen für den Zeitraum von Sekunden bis einer Minute behalten, jedoch nicht längerfristig abspeichern können (Scoville & Milner, 1957). Neben der zeitlich begrenzten Verfügbarkeit der Information ist auch deren Umfang im KZG eingeschränkt. Dieser wird mit 7 ± 2 Items angegeben (Miller, 1956). Eine Spezifizierung des Begriffs des KZG stellt das Modell vom Arbeitsgedächtnis («working memory») (Baddeley & Hitch, 1974) dar. Dabei handelt es sich um einen Arbeitsspeicher, in dem Informationen nicht nur vorübergehend gehalten, sondern auch verarbeitet werden. Neuronale Strukturen, die für Arbeitsgedächtnisprozesse relevant sind, werden insbesondere im präfrontalen und im parietalen Cortex lokalisiert angenommen (Goldman-Rakic, 1987; Warrington, Logue & Pratt, 1971). Unter dem Aspekt der Gedächtnisinhalte sind in der Literatur eine Reihe von Differenzierungen des LZG vorgeschlagen worden. Eine weithin akzeptierte Taxonomie wurde von Squire (1987) bzw. von Milner, Squire und Kandel (1998) vorgestellt. Abbildung 8.1 Seite 133 illustriert die Taxonomie des Gedächtnissystems. Die Differenzierung *deklarativ vs. nicht-deklarativ* geht auf Squire zurück (Squire, 1982). Unter dem deklarativen Gedächtnis wird das Gedächtnis für Fakten und Ereignisse verstanden. Das nicht-deklarative Gedächtnis hingegen umfasst mehrere Gedächtnisformen, nämlich prozedurales Gedächtnis, Priming, klassisches Konditionieren und nicht-assoziatives Lernen. *Deklaratives* und *nicht-deklaratives* Gedächtnis unterscheiden sich dahingehend, dass deklarative Gedächtnisprozesse bewusst (explizit), nicht-deklarative Gedächtnisprozesse hingegen in der Regel unbewusst (implizit) sind. Diesen Gedächtnissystemen werden unterschiedliche zerebrale Strukturen zugeordnet. Entscheidend für die Funktion des deklarativen Gedächtnisses ist die Intaktheit medialer temporaler Strukturen. Für nicht-deklarative Gedächtnisleistungen werden demgegenüber Basalganglien und Kleinhirn (Prozedurales Gedächtnis, Klassische Konditionierung), neokortikale Strukturen (Priming), Amygdala (Konditionierung emotionaler Reaktionen) und neuronale Reflexschaltungen (nicht-assoziatives Lernen) verantwortlich gemacht. Als Subkategorien des deklarativen Gedächtnisses werden das semantische und episodische Gedächtnis verstanden. Als episodisch kann die Erinnerung von persönlichen Ereignissen oder ein klassischer Lern- und Behaltenstest in der psychologischen Untersuchung angesehen werden.

Mit dem semantischen Gedächtnis ist demgegenüber das abstrakte kontextunabhängige Wissenssystem gemeint. Dem semantischen Gedächtnis werden beispielsweise schulisches Wissen und Sprachkenntnisse zugeordnet. Tulving und Markowitsch (1998) definieren das episodische Gedächtnis wie folgt:

„Episodic memory is a system that first makes possible remembering of previous experiences, second the only form of memory oriented towards the past, and third associated with auto-noetic conscious awareness (Tulving & Markowitsch, 1998, S. 202).“

Für das episodische Gedächtnis wurde wiederholt auf die zentrale Bedeutung der mesialen Strukturen im Allgemeinen und des Hippocampus im Besonderen hingewiesen. Die Speicherung der Gedächtnisinhalte wird in den uni- und polymodalen kortikalen Assoziationsarealen angenommen, die jeweils auf die Verarbeitung der spezifischen Aspekte der Information spezialisiert sind (Eichenbaum, 2002). Der Abruf deklarativer Gedächtnisinhalte beansprucht Strukturen des limbischen Systems. Für den Abruf episodischer Informationen aus dem Langzeitgedächtnis sind darüber hinaus präfrontale Strukturen relevant (Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001).

8.2.1 Gedächtnis bei der Depression

Viele Studien, in denen das deklarative (explizite) Gedächtnis depressiver Patienten auf der Basis von Lernaufgaben untersucht worden ist, zeigen Beeinträchtigungen (M. P. Austin et al., 1999). Das nicht-deklarative (implizite) Gedächtnis hingegen scheint unbeeinträchtigt zu sein (M. P. Austin, Mitchell & Goodwin, 2001). Die kontrollierte Informationsverarbeitung wird mit dem freien Abrufen von gelerntem Material überprüft, die automatische Informationsverarbeitung kann dagegen mit Wiedererkennungsaufgaben von bereits Gelerntem untersucht werden. Wie bei der Aufmerksamkeit scheinen auch beim Gedächtnis Defizite v. a. unter hohen Anforderungen und bei der kontrollierten Informationsverarbeitung aufzutreten. Bezüglich des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses liegen heterogene Ergebnisse vor. In Bezug auf die klassische Zahlen- oder Blockmerkspanne scheint es bei depressiven Patienten eher zu geringfügigen Einbussen zu kommen (Beblo & Herrmann, 2000; Harvey et al., 2004). Andere Studien wiederum fanden bei allen Funktionen des Arbeitsgedächtnisses Defizite (Christopher & MacDonald, 2005).

8.3 Exekutive Funktionen

Unter dem Begriff exekutive Funktionen wird eine Vielzahl sogenannter «höherer kognitiver Prozesse» zusammengefasst. Sie beinhalten zielgerichtetes Verhalten, welche eine Reihe von Fähigkeiten, wie zum Beispiel strategisches Planen, Problemlösen, organisiertes Suchen, abstraktes Denken, Konzeptbildung, kognitive Flexibilität, Informationsselektion, Inhibition und Selbstkontrolle umfassen. Strategisches Planen und Problemlösen stellen Kernkompetenzen der Exekutivfunktionen dar, die eine Reihe von Teilprozessen einschließen. Die Planung einer Handlung beinhaltet neben vorausschauendem Denken, der Objektivierung der aktuellen Situation und der Generierung von Alternativen auch ein ausreichend intaktes Gedächtnis sowie die Fähigkeit zur Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit (Lezak, Howieson & Loring, 2004). Kognitive Flexibilität, als Fähigkeit Denk- und Verhaltensweisen umzustellen und an Situationen anzupassen, ist ebenfalls eine Voraussetzung für erfolgreiches Planen und Problemlösen.

8.3.1 Exekutive Funktionen bei der Depression

Störungen exekutiver Funktionen wurden bei depressiven Patienten immer wieder gefunden (z. B. Beblo & Herrmann, 2000; Gualtieri et al., 2006; Porter, Bourke & Gallagher, 2007). Neben Einbussen in der kognitiven Flexibilität bzw. des Aufmerksamkeitswechsels wird auch konsistent über Defizite der

Fluency-Leistungen berichtet (Alexopoulos et al., 2002; Harvey et al., 2004; M. P. Austin et al., 1999). In den Bereichen Planung und Konzeptbildung zeigten sich ebenfalls häufig Defizite (M. P. Austin et al., 1999; Fossati, Ergis & Allilaire, 2002). Es werden oft Beeinträchtigungen in den Bereichen Inhibition, Arbeitsgedächtnis, Konzepterfassung und Kategorienwechsel berichtet.

9 Fragestellungen und Hypothesen der neuropsychologischen Untersuchung

Im Rahmen der neuropsychologischen Studie sollte bei den depressiven Patienten, die am Gesamtprojekt der Zürcher Stufenplanstudie teilgenommen hatten, das kognitive Leistungsprofil im Verlauf erhoben werden. Mittels einer neuropsychologischen Testbatterie wurden die Patienten zum Aufnahmezeitpunkt, nach sechs Wochen und nach einem halben Jahr zu den Bereichen Aufmerksamkeit-, Gedächtnis- und Exekutivfunktionen untersucht. Es gibt gewisse Anhaltspunkte dafür, dass Einbussen in bestimmten kognitiven Funktionen bei depressiven Patienten eine Vorhersagekraft für die weitere Entwicklung im Sinne einer schlechten Prognose haben können. Ausgehend von den dargestellten Forschungsergebnissen lassen sich in dieser Teilstudie folgende Fragestellungen und Hypothesen generieren:

Frage 1: Weisen Patienten mit einer akuten Depression (zum Aufnahmezeitpunkt) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe kognitive Defizite auf? In welchen kognitiven Bereichen können diese nachgewiesen werden und wie ausgeprägt sind sie?

- H_0 : Es besteht kein Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen bezüglich der kognitiven Beeinträchtigung zum Aufnahmezeitpunkt, d. h. es sind in beiden Gruppen keine kognitiven Auffälligkeiten zu verzeichnen.
- H_1 : Verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe weisen depressive Patienten zum Aufnahmezeitpunkt, d. h. in der akuten Phase der Depression, in allen untersuchten Domänen (Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Exekutivfunktionen) kognitive Defizite auf.

Frage 2: Zeigt sich in der Post-Messung eine Verbesserung oder Verschlechterung der kognitiven Beeinträchtigung unter der Kontrolle des Lerneffektes und welche Funktionen sind davon betroffen? Und bestehen u. U. in gewissen kognitiven Bereichen residuale Defizite bei der Entlassung?

- H_0 : In der Post-Messung nach sechs Wochen antidepressiver Therapie ist weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung in den jeweiligen kognitiven Funktionen zu beobachten, wenn man den Lerneffekt kontrolliert.
- H_1 : Nach einer sechswöchigen Behandlung mit einem Antidepressivum werden bei kontrolliertem Lerneffekt Leistungsverbesserungen in allen untersuchten kognitiven Bereichen gemessen.

Frage 3: Gibt es Unterschiede in den Leistungen bei Aufgaben mit niedrigen oder hohen Anforderungen an die exekutiven Leistungen?

- H_0 : Es können bei den exekutiven Aufgaben keine grösseren Leistungseinbussen depressiver Patienten beobachtet werden.
- H_1 : Je höher die Anforderungen an die exekutiven Leistungen sind, desto grösser sind die Leistungseinbussen depressiver Patienten.

Frage 4: Zeigt sich bei einer Katamnese-Untersuchung der Patienten nach einem halben Jahr eine Verbesserung oder Verschlechterung kognitiver Defizite?

- H_0 : In der Katamnese-Untersuchung ist keine Veränderung bezüglich kognitiver Defizite zu beobachten.

- H_1 : In der Katamnese-Untersuchung besteht bei den Patienten eine Verbesserung in allen untersuchten kognitiven Bereichen.

10 Methodik der neuropsychologischen Untersuchung

Im folgenden Kapitel möchte ich die Methodik dieser Teilstudie darlegen und beginne mit der Beschreibung des Untersuchungsdesigns (s. 10.1 Seite 138). Anschliessend werden alle neuropsychologischen Testverfahren zur Erfassung kognitiver Funktionen genau beschrieben (s. Kapitel 10.2 Seite 139).

10.1 Untersuchungsdesign

Für die vorliegende Teilstudie, die zum Ziel hatte, die Neuropsychologie depressiver Patienten im Verlauf der Erkrankung zu untersuchen, wurde Daten von 37 Patienten untersucht. Die neuropsychologischen Daten der Patienten wurden im Zeitraum von Oktober 2007 bis November 2008 in der Psychiatrischen Privatklinik Clenia Schlössli in Oetwil am See/ Zürich gesammelt. Die Rekrutierung erfolgte von uns im Rahmen des grösseren Gesamtprojektes der Stufenplanstudie, welche in Teil II Seite 50 beschrieben wurde. Das Untersuchungsdesign der Zürcher Stufenplanstudie wurde bereits in Kapitel 5.1 Seite 65 beschrieben. An dieser Stelle soll lediglich auf die Besonderheiten der neuropsychologischen Untersuchung eingegangen werden, an der die Patienten unabhängig von der Stufenplanstudie teilnehmen konnten. Zur neuropsychologischen Charakterisierung im Verlauf nahmen die depressiven Patienten ($n = 37$) bei Aufnahme (Prä-Messung) und bei Entlassung aus der stationären Therapie (Post-Messung) sechs Wochen später an einer neuropsychologischen Testung teil. Eine Katamnese ($n = 11$) wurde nach etwa sechs Monaten mit denselben neuropsychologischen Tests durchgeführt. Zur Vergleichbarkeit und Überprüfung der Daten hinsichtlich Übungseffekten wurden zu zwei Messzeitpunkten im Abstand von ca. vier Wochen gesunde Kontrollpersonen ($n = 21$) untersucht.¹ Die Zeitdifferenz zwischen der Prä- und Post-Messung betrug bei der Patientengruppe im Mittel 47.35 Tage (± 13.8), bei der Kontrollgruppe im Mittel 39.19 Tage (± 8.5). Das Prozedere der Einverständniserklärung sowie die Ein- und Ausschlusskriterien können aus Kapitel 5.1 Seite 65 entnommen werden. Bei Klinikeintritt durchliefen die Patienten eine dreitägige Wash-out-Phase, in der sie keine antidepressive Medikation erhielten. Die neuropsychologische Aufnahmeuntersuchung fand in diesem Zeitfenster statt, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse der Prä-Messung kaum durch Medikamenteneffekte beeinflusst waren, da bei Antidepressiva von einer Latenzzeit bis zu 14 Tagen ausgegangen werden muss. So wurde gewährleistet, dass die Messungen kognitiver Leistungen im akuten Stadium der Erkrankung erfolgten. Die Durchführung der neuropsychologischen Untersuchung dauerte jeweils 70 bis 90 Minuten und erfolgte in einem geräuscharmen Raum durch geschulte Psychologen. Die Reihenfolge der Tests war bei allen Patienten dieselbe (s. Tabelle 10.2 Seite 149). Depressive Patienten zeigen tagesabhängige Variationen in neuropsychologischen Testverfahren (Porterfield, Cook, Deary & Ebemeier, 1997; Moffoot et al., 1994). Aus diesem Grund wurden in dieser Studie die Patienten aufgrund der Vergleichbarkeit der Leistungen immer vormittags (zwischen 9 und 12 Uhr) getestet. Um Überforderung und Ermüdungseffekte der Patienten zu vermeiden, wurde darauf geachtet, dass ausreichend Pausen gemacht werden konnten. Da die Patienten zweimal und, wenn man die Katamnese-Erhebung berücksichtigt, sogar dreimal mit denselben Testverfahren untersucht wurden, ist nicht auszuschliessen, dass eventuell auftretende Leistungsverbesserungen durch Übungseffekte verursacht wurden. Zur Überprüfung und zur Vergleichbarkeit eventueller Lerneffekte in den neuropsychologischen Testverfahren wurden daher mit der gleichen neuropsychologischen Testbatterie zusätzlich 21 gesunde Kontrollprobanden unter-

¹ Dieser zeitliche Abstand richtete sich nach den kürzesten stationären Aufenthalten der Patientengruppe.

sucht. Die Rekrutierung erfolgte aus dem Mitarbeiterpool der Clenia Klinik Schlössli sowie aus dem Bekanntenkreis. Um bei dieser Kontrollgruppe potentielle aktuelle oder zurückliegende psychiatrischen Erkrankungen, Substanzabhängigkeiten oder Medikamenteneinnahme, die kognitive Prozesse beeinflussen können, auszuschliessen, wurde vor der Testung der M.I.N.I. (s. Kapitel 5.2.4 Seite 85) durchgeführt. Sowohl bei dieser Kontrollgruppe als auch bei der Katamnese-Erhebung der Patienten nach sechs Monaten war keine Aufwandsentschädigung vorgesehen. Die psychopathologische Charakterisierung erfolgte im Rahmen der Zürcher Stufenplanstudie in wöchentlichen Abständen durch erfahrene Ärzte und Psychologen (vgl. Kapitel 5.1 Seite 65). Um Patienten- und Kontrollgruppen neben den Bildungsjahren auch in ihrem IQ zu vergleichen, wurde der *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest* (MWT-B) von Lehr (2005) verwendet. Der MWT-B erfasst die kristallisierte Intelligenz resp. das allgemeine Intelligenzniveau, wodurch sich der prämorbid IQ einer Person abschätzen lässt und wurde in unserer Studie nur einmal durchgeführt.²

10.2 Neuropsychologische Testverfahren zur Erfassung kognitiver Funktionen

Die Testverfahren wurden so gewählt, dass ein breites Spektrum kognitiver Leistungen gemessen werden konnte. Neben der Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen wurde ein besonderer Schwerpunkt auf die Erhebung von exekutiven Funktionen, insbesondere des Arbeitsgedächtnisses gelegt. Eine eindeutige Trennung der kognitiven Funktionsbereiche ist schwer möglich, da sich viele kognitive Variablen überlappen, bzw. voneinander abhängig sind. Die Zuordnung der Testverfahren zu den einzelnen Funktionsbereichen stellt demnach eine Vereinfachung dar, die aus Gründen der Übersichtlichkeit gewählt wurde. Tabelle 10.1 Seite 140 gibt eine Übersicht aller verwendeter neuropsychologischer Untersuchungsinstrumente unterteilt nach Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen.

10.2.1 Verfahren zur Erfassung von Aufmerksamkeitsfunktionen

Aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) von Zimmermann und Fimm (2007), basierend auf der Computerversion 2.1 für Windows, wurden drei Subtests ausgewählt: *Alertness*, *Geteilte Aufmerksamkeit* und *Go/Nogo*. Darüber hinaus wurden der *d2-Test* von Brickenkamp (2002) und der *Trail-Making-Test Teil A* (Reitan & Wolfson, 1985; Reitan, 1992) als Aufmerksamkeits- und Informationsverarbeitungsinstrument eingesetzt.³

Alertness

Zur Erfassung der kurzfristigen Aufmerksamkeitsaktivierung und Reaktionszeitmessung wurde der Subtest *Alertness* aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) von Zimmermann und Fimm (2007) erhoben. Hierbei werden die tonische und die phasische Alertness gemessen. Der Zustand der allgemeinen Wachheit wird tonische Alertness genannt, wohingegen die phasische Alertness die Steigerung der Reaktionsbereitschaft in Erwartung eines kritischen Reizes darstellt (vgl. Kapitel 8.1 Seite 130). Posner und Petersen (1990) verstehen unter Alertness die Fähigkeit, in Erwartung eines Reizes

² Die Aufgabe des MWT-B besteht für den Probanden darin, aus den 37 Zeilen mit jeweils fünf richtigen und falschen Wörtern, diejenigen zu markieren, die ihm bekannt sind. Die Auswertung des IQ erfolgt über die Anzahl richtig markierter Wörter.

³ Bei computerisierten neuropsychologischen Verfahren wie der TAP sollte wenn möglich, insbesondere bei älteren Personen die Vertrautheit mit der Anwendung überprüft werden. In unserer Untersuchung konnten alle Probanden einen geläufigen Umgang mit Computern angeben.

Kognitiver Funktionsbereich	Testinstrument	Messung
Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung	TAP: Alertness	Alertness, Reaktionsgeschwindigkeit
	TAP: Geteilte Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeitsteilung
	TAP: Go/NoGo	selektive Aufmerksamkeit
	d2-Test	selektive Aufmerksamkeit
	TMT-A	selektive Aufmerksamkeit
Gedächtnis	Zahlenspanne vorwärts	Kurzzeitgedächtnis
	Blockspanne vorwärts	Kurzzeitgedächtnis
	Rey Complex Figure Test	visuo-räumliche Funktionen, nonverbales Gedächtnis
	VLMT	verbales Neugedächtnis
Exekutivfunktion, Kognitive Flexibilität, Fluency, Arbeitsgedächtnis	Zahlenspanne rückwärts	Arbeitsgedächtnis
	Blockspanne rückwärts	Arbeitsgedächtnis
	RWT: S-Wörter	Wortflüssigkeit
	RWT: GR-Wörter	Wortflüssigkeit
	TMT-B	Flexibilität/ Fluency
	Fünf-Punkte-Test	figurale Flüssigkeit/ Flexibilität

Tabelle 10.1: Übersicht der drei untersuchten kognitiven Bereiche der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und der exekutiven Funktionen mit den dazugehörigen neuropsychologischen Testverfahren mit deren Hilfe sie erfasst werden

mit hoher Priorität das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern und aufrecht zu halten. Der Proband soll so schnell wie möglich eine Taste drücken, wenn ein Kreuz auf dem Bildschirm erscheint (s. Abbildung 10.1 Seite 141). Die Reaktionszeit wird gemessen und repräsentiert die tonische Alertness. In einer zweiten Bedingung wird das Kreuz durch einen Warnton angekündigt (s. Abbildung 10.2 Seite 141). Die Reaktionszeit stellt hier ein Maß für die phasische Alertness dar. Die Aufgabe besteht somit aus je zwei Durchgängen mit und ohne Warnton, die jeweils 20 Reize beinhalten und nach einem ABBA-Design (A entspricht einer Durchführung ohne Warnton und B einer Durchführung mit Warnton) präsentiert werden. Am Ende der Untersuchung können die Daten aus der TAP-Software in das Statistikprogramm SPSS exportiert werden. Dies gilt auch für die beiden anderen Untertests *Geteilte Aufmerksamkeit* und *Go/Nogo*. **Messwerte:** In unsere Untersuchung wurden die Mediane der Messwerte *mit* und *ohne* Warnsignal, sowie der Kennwert für die phasische Alertness berechnet.⁴ Die Mediane wurde in die dazugehörigen Prozentränge anhand der Normierung von Zimmermann und Fimm (2007) umgewandelt.

Geteilte Aufmerksamkeit

Zur Untersuchung der geteilten Aufmerksamkeit wurde der Subtest *Geteilte Aufmerksamkeit* aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) von Zimmermann und Fimm (2007) durchgeführt. Bei dieser Dual-task-Aufgabe soll der Proband gleichzeitig sowohl auf akustische als auch optische Reize achten. Er ist also gezwungen, seine Aufmerksamkeit zu teilen. Der Test misst sowohl die Aufmerksamkeit als auch die kognitive Flexibilität. Die Reaktionstaste soll dabei so schnell wie möglich gedrückt

⁴ Der Kennwert für die phasische Alertness setzt sich aus der Differenz der Median-Reaktionszeiten für die Durchgänge *ohne* (Serie 1 und 4) und *mit* Warnton (Serie 2 und 3) dividiert durch den Reaktionsmedian des Gesamttests (Serie 1 bis 4) zusammen.

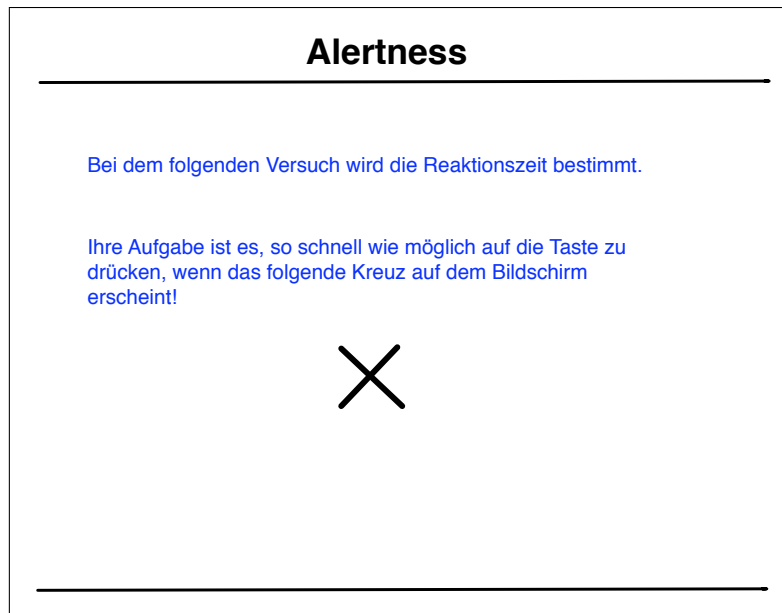


Abbildung 10.1: Instruktion für den Subtest Alertness (erste Seite) aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) (Mod. nach: Zimmermann et al., 2007)

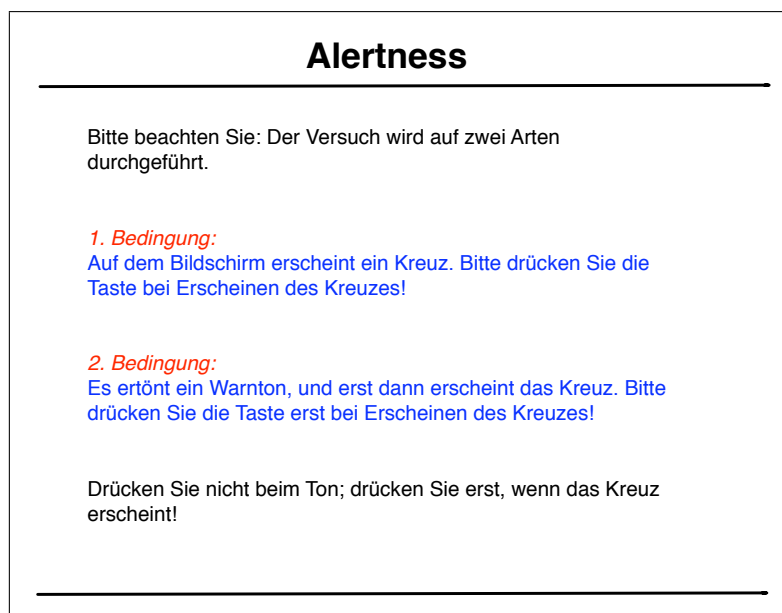



Abbildung 10.2: Instruktion für den Subtest Alertness (zweite Seite) aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) (Mod. nach: Zimmermann et al., 2007)

Geteilte Aufmerksamkeit / Doppelaufgabe


Sie haben bei diesem Versuch 2 Aufgaben.

1. Aufgabe:

Sie sehen in der Mitte des Bildschirms folgende Symbole:



Drücken Sie so schnell wie möglich auf die Taste, wenn Sie eine 10 oder 01 sehen:



2. Aufgabe:

In dieser Aufgabe hören Sie abwechselnd einen hohen und einen tiefen Ton. Sie sollen entdecken, wenn der gleiche Ton zweimal hintereinander zu hören ist. Bitte drücken Sie dann so schnell wie möglich auf die Taste.

Ihre Aufgabe ist es also, gleichzeitig auf Symbole und Töne zu achten.

Abbildung 10.3: Instruktion für den Subtest *Geteilte Aufmerksamkeit* aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) (Mod. nach: Zimmermann et al., 2007)

werden, wenn entweder zweimal hintereinander ein tiefer Ton oder zweimal hintereinander ein hoher Ton ertönt. Gleichzeitig soll die Reaktionstaste möglichst schnell beim Erkennen der beiden Reize «01» oder «10» aus einer Serie ähnlicher Symbole (liegendes «S» oder gespiegeltes liegendes «S») bedient werden (s. Abbildung 10.3 Seite 142).⁵ **Messwerte:** Das Programm normiert die Mediane und Standardabweichungen der Reaktionszeiten sowie die Anzahl Fehler und Auslassungen (verpasste Signale). Als Mass für die geteilte Aufmerksamkeit wurden in unserer Studie die Prozentränge der visuellen und auditiven Reaktionszeitmediane untersucht.

Go/Nogo

Mit der Go/Nogo-Aufgabe aus der TAP von Zimmermann und Fimm (2007) lassen sich Inhibitionsprozesse und die fokussierte resp. selektive visuelle Aufmerksamkeit überprüfen. In dieser Aufgabe werden nacheinander fünf Quadrate mit unterschiedlichem Füllmuster dargeboten (s. Abbildung 10.4 Seite 143). Bei zwei dieser fünf Muster soll so schnell wie möglich die Reaktionstaste gedrückt werden. Hierbei werden also die Reaktionszeit und die Fähigkeit zur Unterdrückung einer nicht-adäquaten Reaktion (drücken der Taste bei einem der anderen drei Muster) überprüft.⁶ **Messwerte:** Das Programm stellt

⁵ Die TAP stellt für den Subtest «Geteilte Aufmerksamkeit» zwei Durchführungsformen dieser Doppelaufgabe zur Verfügung (synchrone bzw. asynchrone Tonfolge). Für unsere Untersuchung wurde die zweite asynchrone Doppelaufgabe gewählt. Bei dieser Durchführungsform wechseln die visuellen Reize mit einem festen Rhythmus von einer Sekunde (175 Reize mit 20 kritischen Reizen), die auditiven Reize mit einem variablen Rhythmus zwischen 0,9 und 1,5 Sekunden. Es werden 287 auditive Reize dargeboten; davon sind 20 Zielreize. Die Durchführungszeit beträgt 6 Minuten.

⁶ Neben dieser Durchführungsform, stellt die TAP eine weitere Aufgabe zur Verfügung, bei der ein kritischer Reiz aus nur zwei Reizen bestimmt werden soll. Die in unserer Studie verwendete Durchführungsform (2 aus 5) erfordert zur Identifizierung der Reize eine erhöhte Gedächtnisleistung, wodurch die Reaktionslatenz deutlich erhöht und der Reaktionsimpuls weitgehend unterdrückt wird (Zimmermann & Fimm, 2007).

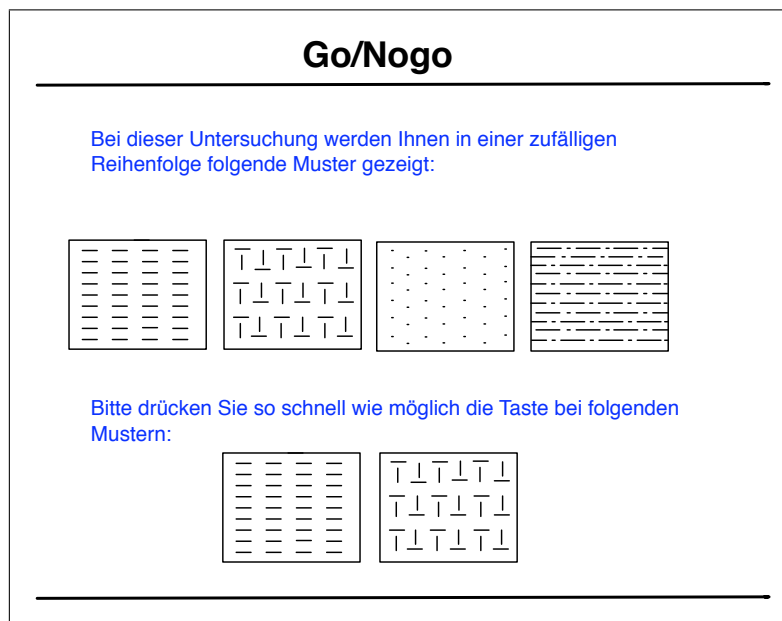


Abbildung 10.4: Darstellung des Subtests Go/Nogo aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) (Aus: Zimmermann et al., 2007)

Normen für die Mediane, Fehler und Auslassungen zur Verfügung. In unserer Untersuchung wurden die Prozentränge der Mediane in die Berechnung einbezogen.

Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2)

Zur Erfassung der selektiven Aufmerksamkeit wurde der Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2 von Brickenkamp (2002) verwendet. Er kann laut Handbuch universell zur Diagnose visueller Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen eingesetzt werden. Mit diesem Verfahren wird erfasst, ob relevante Stimuli schnell und ununterbrochen selektiert und irrelevante Reize abgeschirmt werden können. Es wird folglich eine Konzentrationsleistung überprüft, die sich in der Koordination von Antrieb und Kontrolle manifestiert und in den drei Verhaltenskomponenten Quantität (Menge des in einem begrenzten Zeitintervall bearbeiteten Materials), Qualität (Genauigkeit der Bearbeitung) und Konstanz der Leistung ausdrückt. Auf einem DIN-A4-Blatt befinden sich in 14 Zeilen jeweils 47 Buchstaben (d und p) in randomisierter Reihenfolge. Oberhalb oder unterhalb sind die Buchstaben mit einer unterschiedlichen Anzahl von Strichen versehen. Die Aufgabe besteht darin, alle «d» mit zwei Strichen durchzustreichen. Der Proband arbeitet sich Zeile für Zeile von links nach rechts vor, mit der Anweisung, sowohl auf Schnelligkeit als auch auf Sorgfalt zu achten. Nach 20 Sekunden gibt es ein Kommando zum Wechsel der Zeile, bis alle Reihen bearbeitet wurden. Für die Auswertung wird die Differenz der Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen (GZ), der Auslassung der richtigen Zeichen (F1) und der Anzahl der falsch durchgestrichenen Items (F2) berechnet. Daraus ergibt sich die Gesamtleistung (GZ-F). Es können zusätzlich noch die absolute Gesamtzahl der Fehler (F), der Fehlerprozentwert (F%), die Fehlerverteilung (F-Vert.) der ersten bzw. zweiten Testhälfte sowie die Schwankungsbreite (SB) berechnet werden. Des Weiteren wird die Konzentrationsleistung (KL) gemessen, die sich aus den drei Verhaltenskomponenten Quantität, Qualität und Konstanz ergibt. Gebildet wird der KL-Wert aus der Anzahl der korrekt durchgestrichenen Zeichen abzüglich der falsch durchgestrichenen Items (F2) und sollte grundsätzlich wegen seiner höheren Genauigkeit und Verfälschungsresistenz der Gesamtleistung (GZ-F) vorgezogen

werden.⁷ **Messwerte:** Bei diesem Test wurden für die vorliegende Arbeit die Prozentränge des KL-Wertes verwendet, da er als verfälschungsresistent gilt und durch instruktionswidriges Verhalten nicht erhöht werden kann.

Trail-Making-Test (TMT-A)

Wie wir in den oben beschriebenen Tests gesehen haben, ist die Verlangsamung in der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit oder Leistungsgeschwindigkeit ein Ausdruck einer Störung der Aufmerksamkeit. Sie stellt auch eine Grundlage für Gedächtnisleistungen dar und ist daher als basale Grösse bei verschiedenen Erkrankungen betroffen. Bevor die Tests zum Erfassen von Gedächtnisfunktionen aufgelistet werden, soll an dieser Stelle der letzte Test zur Prüfung der Aufmerksamkeitsfunktionen – der sog. Trail-Making-Test – beschrieben werden. In diesem Test wird der Proband aufgefordert, auf dem Papier verstreute Zahlen in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich miteinander zu verbinden. Die entscheidende Grösse ist die benötigte Bearbeitungszeit. Vor der Testphase wird ein kurzer Übungsdurchlauf anhand eines Beispiels durchgeführt (s. Abbildung 10.5 Seite 10.5 und 10.6 Seite 145). Auf den Trail-Making-Test Teil B wird weiter unten auf Seite 148 eingegangen.⁸ **Messwerte:** Erhoben wurden die Bearbeitungszeit (in Sekunden) und Anzahl Fehler. Da die Fehler vom Untersucher sofort korrigiert werden und sich automatisch nachteilig auf die Bearbeitungszeit auswirken, wurde in der vorliegenden Analyse lediglich der Zeitfaktor als Prozentrang ausgewertet. Es wurde auch vorgeschlagen, die Differenz ($B - A$) und den Quotienten ($B/A \cdot 100$) zu bestimmen, weil Diskrepanzen zwischen beiden Testteilen einen deutlichen Hinweis auf das Vorliegen einer kognitiven Beeinträchtigung geben können (Lezak et al., 2004; Strauss et al., 2006). So wurden in unserer Studie neben der Zeitkomponente auch diese beiden Variablen (*TMT Differenz* und *TMT Ratio*) ausgewertet. Die Umwandlung in Prozentränge erfolgte gemäss der neuesten Normierung von Tombaugh (2004), welche in der dritten und neuesten Ausgabe des Kompendiums von Strauss et al. (2006) beschrieben wird.

10.2.2 Verfahren zur Erfassung von Gedächtnisfunktionen

Um die Gedächtnisfunktion zu erfassen, wurden in unserer Untersuchung folgende Testverfahren angewandt: der Untertest *Zahlen- und Blockspanne vorwärts* aus der Wechsler-Memory-Scale (Härting et al., 2000), den *Rey-Osterrieth Complex Figure Test* aus dem professionellen Manual von Meyers und Meyers (1995) und der *Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest* (Helmstaedter et al., 2001).

⁷ Die Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen (GZ) misst als quantitative Leistungsvariable die Bearbeitungsmenge, unabhängig ob richtig oder falsch und ist ein hoch reliables Kriterium für das Bearbeitungstempo; der Fehlerrohwert (F) (= Summe aller Fehler) setzt sich aus den relativ häufigen Auslassungsfehlern (Typ F1) und seltenen Verwechslungsfehlern (Typ F2) zusammen; der Fehlerprozentwert (F%) beziffert als qualitative Leistungsvariable den Fehleranteil innerhalb des bearbeiteten Testteils; die Fehlerverteilung (F-Vert.) bietet einen Anhaltspunkt dafür, ob sich die Fehler annähernd gleichmässig über die einzelnen Testphasen verteilen oder ob auffällige Schwerpunkte am Anfang oder Ende auszumachen sind; die Schwankungsbreite (SB) kann als Differenz zwischen maximaler und minimaler Teilzeitleistung einen Hinweis darauf geben, wie konstant oder wechselhaft das Arbeitstempo während des Testverlaufs war; die Gesamtleistung (GZ-F) schliesslich ist die fehlerkorrigierte Leistungsmenge und korreliert hoch mit dem neuen stabilen und verfälschungsresistenten Konzentrationsleistungswert (KL).

⁸ Für unsere Untersuchung wurde die Version des Trail-Making-Tests aus der CERAD-Plus Testbatterie der Memory Clinic am Universitätsspital Basel verwendet welche nach Anmeldung unter <http://www.memoryclinic.ch/tests/index.php> bezogen werden konnte.

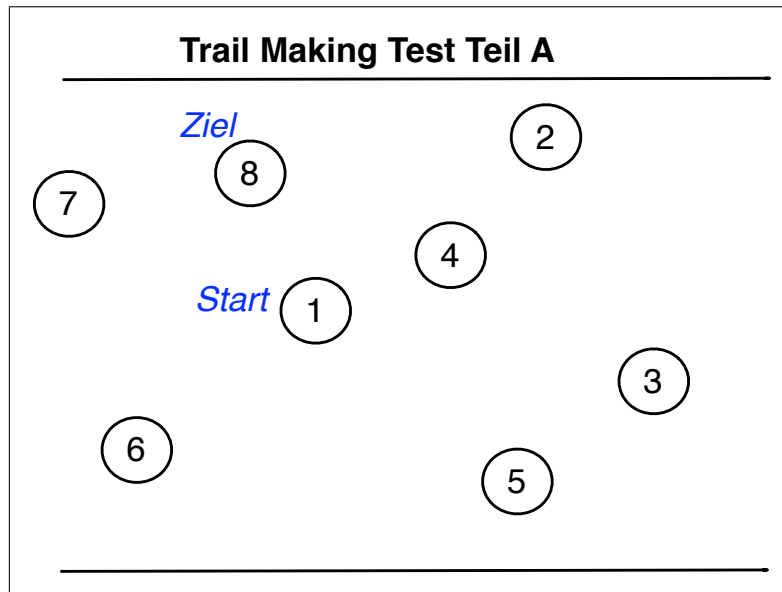


Abbildung 10.5: Übungsbeispiel des Trail-Making-Tests Teil A aus dem CERAD-Plus (Mod. nach: Reitan, 1992)

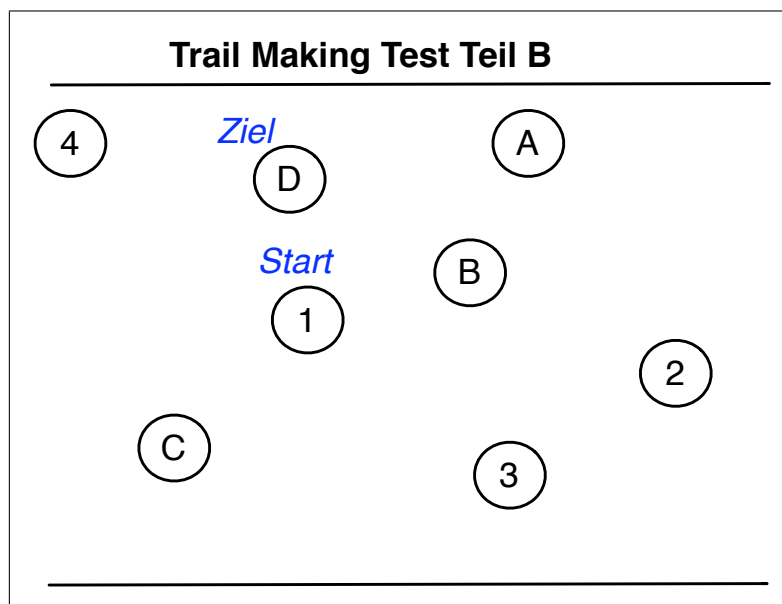


Abbildung 10.6: Übungsbeispiel des Trail-Making-Tests Teil B aus dem CERAD-Plus (Mod. nach: Reitan, 1992)

Zahlenspanne vorwärts

Zur Untersuchung des Kurzzeitgedächtnisses werden in der Regel Gedächtnisspannen eingesetzt, welche die Menge an Informationen repräsentieren, die eine Person kurzfristig behalten und wiedergeben kann. In der vorliegenden Untersuchung wurde zur Überprüfung der Gedächtniskapazität der Untertest Zahlenspanne vorwärts aus der revidierten Form der Wechsler-Memory-Scale (WMS-R) (Härting et al., 2000) eingesetzt. Dabei wird eine Ziffernfolge im Sekundentakt vorgesprochen, die der Proband in derselben Reihenfolge wiederholen soll. Es werden jeweils zwei Serien gleicher Länge, beginnend mit drei Items, hintereinander durchgeführt. Die Anzahl der Ziffern wird nach jeder richtigen Reproduktion um eine erweitert. Abgebrochen wird der Test, wenn beide Serien gleicher Länge nicht korrekt wiedergegeben werden. **Messwert:** Als Mass für die Gedächtniskapazität wurde die Anzahl Items der korrekt wiedergegebenen Folgen ausgewertet.

Blockspanne vorwärts

Die visuelle Gedächtnisspanne wurde anhand der Blockspannenbestimmung mit der visuellen Merkspanne vorwärts aus der revidierten Version der Wechsler-Memory-Scale (WMS-R) (Härting et al., 2000) getestet. Auf einem Blockspannenbrett sind in unregelmäßiger Anordnung 1x1x1 cm große Würfel fixiert. In einer bestimmten Reihenfolge wird dem Probanden mit einer Darbietungsgeschwindigkeit von einer Sekunde pro Würfel eine Tippsequenz präsentiert, die er in derselben Folge wiederholen soll. Bei richtiger Reproduktion wird die Sequenz jeweils um eine Einheit verlängert. **Messwert:** Als visuelle Gedächtnisspanne wurde die längste richtig wiedergegebene Darbietungsfolge gewertet.

Rey-Osterrieth Complex Figure Test (RCFT)

Der Rey-Osterrieth Complex Figure Test (RCFT) von Meyers und Meyers (1995) misst die visuell-räumlichen Fähigkeiten und das visuelle Gedächtnis. Der Versuchsperson wird eine komplexe Figur vorgelegt, die sie abzeichnen soll. Nach einer zeitlichen Verzögerung von ca. 30 Minuten, in der andere Aufgaben gestellt wurden (vgl. Tabelle 10.2 Seite 149), wird der Patient angehalten, die Figur wiederum zu zeichnen, diesmal aus dem Gedächtnis. Anschliessend wird die Wiedererkennungsaufgabe durchgeführt, bei der Teilfiguren vorgelegt werden und der Proband entscheiden soll, ob diese zur Figur gehören oder nicht. Der Auswertungsschlüssel sieht für eine korrekt gezeichnete Figur insgesamt 36 Punkte vor, sowohl für die abgezeichnete als auch die aus dem Gedächtnis reproduzierte Figur. Für Ungenauigkeiten oder weggelassene Teile werden ganze oder halbe Punkte abgezogen. Bei der Wiedererkennungsaufgabe wird die Anzahl der total richtig erkannten Teilfiguren (Wiedererkennung richtig positive plus richtig negative) für die Auswertung herangezogen. Bei depressiven Patienten wurden oftmals Einbussen visuo-räumlicher Funktionen gefunden, welche jedoch eher durch Nachlässigkeit und Ungenauigkeit als durch wirkliche Fehlleistungen entstanden sind. **Messwerte:** Wie beschrieben, ergeben sich bei der Gesamtauswertung sowohl für die Zeit zum Kopieren als auch für die Kopier-, Erinnerungs- und Wiedererkennungsleistung verschiedene Rohwerte. Diese wurden jeweils für die Variablen *Erinnerung* und *Wiedererkennung* als Prozentränge anhand des professionellen Manuals von Meyers und Meyers (1995) ermittelt und in die Schlussberechnung einbezogen.

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) von Helmstaedter et al. (2001) ist ein Test zum seriellen Listenlernen und stellt ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen (genauer: verbale deklarative episodische Gedächtnis) dar. Für die vorliegende Studie wurde eine leicht abgeänderte Form des VLMT dargeboten; statt fünf Lerndurchgänge

wurden nur drei durchgeführt und die Interferenzliste der Originalversion wurde nicht verwendet. In dieser Aufgabe wird dem Probanden eine Liste von 15 Wörtern präsentiert, indem diese im Zweisekundentakt vorgelesen werden. Nach jedem der insgesamt drei Lernversuche der Liste sollen so viele Wörter wie möglich wiedergegeben werden. Die wiedergegebenen Wörter nach dem ersten Durchgang werden als Supraspanne bezeichnet (Dg1). Die Gesamtzahl der Wörter des ersten bis dritten Durchgangs wird als Lernleistung zusammengefasst (Dg1 bis Dg3). Die Reihenfolge der Nennungen ist dem Probanden freigestellt. Nach einer zeitlichen Verzögerung von ca. 30 Minuten, in der der Proband mit anderen Aufgaben beschäftigt wurde (vgl. Tabelle 10.2 Seite 149), wird erneut nach den Wörtern gefragt, diesmal ohne vorheriges Vorlesen. Die Anzahl der richtig erinnerten Wörter wird als Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung gewertet (Dg4). **Messwerte:** Mit dem VLMT können somit zusammengefasst unterschiedliche Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses wie die Supraspanne, die Lernleistung und die langfristige Enkodierungs- bzw. Abrufleistung erfasst werden. Darüber hinaus gilt die Differenz zwischen der Lernleistung und den richtigen Reproduktionen nach zeitlicher Verzögerung (Dg3-Dg4) ebenfalls als aussagekräftig. Die Prozentränge dieser vier Parameter wurden in die Auswertung einbezogen. Für die Lernleistung (Dg1 bis Dg3) standen keine Normen zur Verfügung, so dass deren Rohwerte verwendet wurden.⁹

10.2.3 Verfahren zur Erfassung exekutiver Funktionen

Zur Erfassung der Exekutivfunktionen wurden für unsere Stichprobe folgende Tests ausgewählt: der Untertest *Zahlen- und Blockspanne rückwärts* aus der Wechsler-Memory-Scale (Härting et al., 2000), der *Regensburger Wortflüssigkeits-Test* (Aschenbrenner, Tucha & Lange, 2000), der *Trail-Making-Test* (Reitan & Wolfson, 1985; Reitan, 1992) und der *Fünf-Punkte-Test* (Regard, Strauss & Knapp, 1982).

Zahlenspanne rückwärts

Die Zahlenspanne rückwärts aus der WMS-R (Härting et al., 2000) gilt allgemein als Mass der Arbeitsgedächtnisfunktion, also dem gleichzeitigen Halten und Verarbeiten von Informationen. Eine vorgeschriebene Zahlenreihe soll in umgekehrter Reihenfolge wiederholt werden. Wie bei der Zahlenspanne vorwärts (vgl. Zahlenspanne vorwärts Seite 146) werden je zwei Zahlenreihen gleicher Länge, beginnend mit zwei bis zu maximal sieben Items, vorgegeben. Als Abbruchkriterium gilt das nicht korrekte Wiedergeben der Zahlen aus beiden Serien. **Messwert:** Als Mass für die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses wurde die Anzahl der richtig reproduzierten Zahlenfolgen verwendet.

Blockspanne rückwärts

Das visuelle Arbeitsgedächtnis wurde mit der visuellen Merkspanne rückwärts aus der WMS-R (Härting et al., 2000) überprüft. Eine gezeigte Reihenfolge auf dem Blockspannenbrett soll in umgekehrter Reihenfolge reproduziert werden (vgl. Blockspanne vorwärts Seite 146). Diese Aufgabe erfordert zusätzlich zur Behaltensspanne eine sequentielle Umstellung. **Messwert:** Die Anzahl der zuletzt korrekt wiederholten Abfolge galt als Mass für die visuelle Arbeitsgedächtnisleistung.

⁹ Als Prozentränge standen für die jeweiligen Parameter jeweils eine Ober- und Untergrenze im Manual von Helmstaedter et al. (2001) zur Verfügung. Es wurden stets die tiefsten Prozentränge in die Auswertung übernommen. Darüber hinaus muss die Tatsache, dass in unserer Anwendung nur drei statt fünf Lerndurchgänge durchgeführt wurden, bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)

Der RWT von Aschenbrenner et al. (2000) ist ein diagnostisches Verfahren zur Beurteilung des divergenten Denkens bzw. des divergenten Problemlösens. Für die vorliegende Untersuchung wurde jeweils eine Aufgabe zur semantischen Wortflüssigkeit, zur lexikalischen Wortflüssigkeit und jeweils ein Unter-test zur lexikalischen bzw. semantischen Flexibilität eingesetzt. Der Proband soll innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Wörter nennen, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen (lexikalische Wortflüssigkeit) und die einer bestimmten Kategorie entsprechen (semantische Wortflüssigkeit). In den Aufgaben zur lexikalischen und semantischen Flexibilität sollen in zwei Minuten alternierend Wörter mit verschiedenen Anfangsbuchstaben genannt werden, bzw. abwechselnd Begriffe aus zwei unterschiedlichen, semantisch weit entfernten Kategorien. Die Auswertung der Wortflüssigkeitsleistungen erfolgt nach korrekt produzierten Wörtern. Fehlern werden auch ausgewertet.

Trail-Making-Test (TMT-B)

Wie beim Trail-Making-Test Teil A (s. Seite 144) sollen im Teil B zufällig auf einem Blatt verteilte Zahlen (1 bis 13) und Buchstaben (A bis L) abwechselungsweise in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden werden (Reitan & Wolfson, 1985; Reitan, 1992). Der rasche Wechsel zwischen aufsteigenden Reihen von Buchstaben und Zahlen misst die kognitive Flexibilität als Teilfunktion der exekutiven Funktionen sowie die geteilte Aufmerksamkeit (s. Abbildung 10.6 Seite 145). Die Durchführungszeit jedes Testteils sollte 4 – 5 Minuten wegen möglicher Ermüdung nicht übersteigen. **Messwerte:** Wie beim TMT Teil A wurden auch hier die Bearbeitungszeit (in Sekunden) und die Fehler erhoben. Lediglich die Zeitkomponente ging in unsere Analyse ein (Fehler fließen in die Bearbeitungszeit). Die Normierung unserer Daten erfolgte nach der aktuellen Veröffentlichung von Tombaugh (2004), welche in der dritten und neuesten Ausgabe des Kompendiums von Strauss et al. (2006) ausführlich beschrieben wird.

Fünf-Punkte-Test

Der Fünf-Punkte-Test (Regard et al., 1982) soll die figurale Flüssigkeit analog zur Wortflüssigkeit erfassen. Dazu wird die kognitive Flexibilität benötigt und die Fähigkeit, sich Neues auszudenken, ohne sich zu wiederholen. In dieser Aufgabe müssen fünf wie bei einem Spielwürfel angeordnete Punkte auf immer neue Art mit Strichen verbunden werden. Der Proband soll in drei Minuten möglichst viele verschiedene Figuren generieren, ohne sich zu wiederholen. Hierfür wurden den Probanden zwei von uns selbst hergestellten Vorlagen mit insgesamt 55 vorgegebenen Quadraten, in welchen sich jeweils fünf Punkte befinden, zur Verfügung gestellt.¹⁰ Eine Figur ist die Verbindung von mindestens zwei und höchstens fünf Punkten innerhalb des Quadrates. Der Proband darf keine Kurven zeichnen und alle Linien müssen Punkte verbinden. Drei Beispiele wurden vom Untersucher demonstriert, falls der Patient diese jedoch kopierte, wurden sie als «Nachahmungen» gewertet und von der Gesamtzahl abgezogen. Der Fünf-Punkte-Test weist bei verschiedenen Schädigungen des Gehirns auffällige Ergebnisse auf. Er spricht besonders bei Schädigungen im Frontalhirn an, weshalb er auch als «Frontalhirntest» bezeichnet wird. Der Test dauert inklusive Instruktion ca. 5 Minuten. **Messwerte:** Erfasst wurde die Anzahl richtig produzierter Figuren (*uniques designs*), Anzahl Repetitionen und Regelbrüche (z. B. Kurven statt Geraden). Repetitionen und Regelbrüche wurden gemeinsam zur Anzahl Fehler aufsummiert. Für die vorliegende Auswertung wurde lediglich die Anzahl korrekt produzierter Figuren (*uniques designs*) verwendet, bei denen bereits die Anzahl Repetitionen abgezogen wurde.

¹⁰ Unsere eigene Studienvorlage des Fünf-Punkte-Tests wurde nach Absprache mit Prof. Marianne Regard anhand einer leicht modifizierten Version aus dem Buch von Ivemeyer und Zerfass (2006, S. 78) entworfen.

Untersuchung	Neuropsychologie Tests	Dauer
PRÄ-MESSUNG	TAP: Alertness, Geteilte Aufmerksamkeit und Go/Nogo	20 Min
	Rey-Osterrieth Complex Figure Test (RCFT): Kopieren	10 Min
	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT): I. Teil	10 Min
	Trail-Making-Test A und B (TMT-A, TMT-B)	10 Min
	Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2-Test)	5 Min
	Zahlenspanne und Blockspanne vorwärts und rückwärts (ZSV, BSV, ZSR, BSR)	10 Min
	Fünf-Punkte-Test	5 Min
	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT): II. Teil	10 Min
	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT): S-Wörter und GR-Wörter	15 Min
	Rey-Osterrieth Complex Figure Test (RCFT): verzögerte Erinnerung und Wiedererkennung	10 Min
	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)	7 Min.
		Total: 92 Min.
POST-MESSUNG	TAP: Alertness, Geteilte Aufmerksamkeit und Go/Nogo	20 Min
	Rey-Osterrieth Complex Figure Test (RCFT): Kopieren	10 Min
	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT): I. Teil	10 Min
	Trail-Making-Test A und B (TMT-A, TMT-B)	10 Min
	Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2-Test)	5 Min
	Zahlenspanne und Blockspanne vorwärts und rückwärts (ZSV, BSV, ZSR, BSR)	10 Min
	Fünf-Punkte-Test	5 Min
	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT): II. Teil	10 Min
	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT): S-Wörter und GR-Wörter	15 Min
	Rey-Osterrieth Complex Figure Test (RCFT): verzögerte Erinnerung und Wiedererkennung	10 Min
		Total: 85 Min.
KATAMNESE	Dieselbe neuropsychologische Untersuchung nach ca. 6 Monaten.	

Tabelle 10.2: Darstellung des Ablaufs der neuropsychologischen Untersuchung mit den jeweiligen Zeitangaben als durchschnittliche Werte

10.3 Statistische Methoden der neuropsychologischen Untersuchung

10.3.1 Statistische Analyse

Die Analyse der erhobenen Daten erfolgte wie bei der Stufenplanstudie (s. Teil II Seite 50) mittels *PASW Statistics* TM 17.0 (Predictive Analytics Software, 2009) – der neuen Version der Software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) für Windows. Folgende statistische Auswertungsschritte wurden zur Analyse der neuropsychologischen Daten vorgenommen:

Umwandlung in Prozentränge Alle Rohwerte der neuropsychologischen Tests wurden in Prozentränge umgewandelt (vgl. Kap. 10 Seite 138), ausser beim *Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest erster bis dritter Durchgang (VLMT Dg1-3)* und beim *Fünf-Punkte-Test (FPT UD)*. Bei allen Tests bedeutet ein Prozentrang von 100 «sehr gut» und ein Prozentrang von 0 «sehr schlecht».

Deskriptive Statistiken Es wurden deskriptive Statistiken (Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) und relative Häufigkeiten (%)) aller Testwerte bei den Patienten und Kontrollen berechnet.

Berechnung von Prä-Post-Differenzen Zum Vergleich der Patienten- mit der Kontrollgruppe wurden die Differenzen (Prä- minus Post) der Messwerte aller Tests berechnet.

Kolmogorov-Smirnov-Test Die Annahme der Normalverteilung der stetigen Merkmale wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft.

Korrekturen und Transformationen Beim Test *Zahlenspanne vorwärts (ZSV)* wurde eine Korrektur des signifikanten Differenzwertes im Kolmogorov-Smirnov-Test mittels Ausschluss von vier potentiellen «Ausreissern» vorgenommen. Die im Kolmogorov-Smirnov-Test ebenfalls signifikante Variable des *Trail-Making-Tests Teil B (TMT-B)* wurde in eine binäre Variable (0 unter dem Median 15, 1 über dem Median von 15) transformiert bzw. umkodiert.

Chi-Quadrat-Test Zum Vergleich des Geschlechts von Patienten vs. Kontrollen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt.

t-Test für unabhängige Stichproben Zum Gruppenvergleich bezüglich des Alters, der Bildungsjahre, der prämorbidem Intelligenzquotienten und Test-Messwerte wurde ein Ungepaarter t-Test für unabhängige Stichproben berechnet.

Multiple lineare Regression der Prä-Messwerte Für den Vergleich der Patienten und Kontrollgruppe bei Aufnahme wurden mittels multiplen linearen Regressionen die Prä-Ergebnisse in Abhängigkeit der Prädiktorvariablen *Gruppe, Alter, Geschlecht* und *Bildungsniveau* überprüft.

Multiple logistische Regression Beim *Trail-Making-Test Teil B (TMT-B)* wurde eine multiple logistische Regression angewandt.

Multiple Lineare Regressionen der Differenzen Die Unterschiede aller Messwerte (Prä minus Post) wurden bezüglich der Prädiktorvariablen *Gruppe, Alter, Geschlecht* und *Bildungsniveau* mittels multipler linearer Regression untersucht.

Repeated measures ANOVA Für alle drei Messzeitpunkte (Prä, Post und Nachuntersuchung) wurde bei den Patienten die «Repeated measures» ANOVA mit Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt. Alle p-Werte im Bereich $0.01 < p < 0.05$ werden mit * bezeichnet, hingegen p-Werte < 0.01 mit **.

10.3.2 Theoretische Ausgangsüberlegungen

Der Kolmogorov-Smirnov-Test

Um die Annahme der Normalverteilung zu prüfen, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Dieser Test überprüft die Nullhypothese (H_0), welche besagt, dass die Werte der untersuchten Variablen in der Grundgesamtheit annähernd normalverteilt sind. Die Alternativhypothese (H_1) besagt, dass es Hinweise gibt, dass die Grundgesamtheit nicht normalverteilt ist. Kann bei diesem Test eine Signifikanz ($p < .05$) festgestellt werden, so liegt *keine* Normalverteilung vor.

Die multiple lineare Regression

Die lineare Regressionsanalyse dient dazu, die Art des Zusammenhanges aufzudecken bzw. ermöglicht den Wert einer (abhängigen) Variable aus den Werten anderer (erklärender oder unabhängiger) Variablen vorherzusagen. Dabei wird vorausgesetzt, dass die «Ziel-» und die «Einfluss-» Variablen quantitativen Charakter haben und einen linearen Zusammenhang ($y = a + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_k \cdot x_k$) aufweisen (s. Abbildung 10.7 Seite 152). Aufgabe der Regression ist es, die Parameter $b_1, b_2 \dots$ bis b_k und a abzuschätzen (= Regressionskoeffizienten). Als optimale Lösung gilt dabei diejenige lineare Funktion, für welche die Summe der quadrierten vertikalen Abstände der vorhergesagten Werte von den beobachteten Messpunkten ein Minimum wird. Um eine Aussage über die Anpassungsgüte der streuenden wahren Beobachtungen um die geschätzte Funktion (Gerade) machen zu können, wird das sog. Bestimmtheitsmass bzw. R^2 (erklärte Varianz) berechnet. Ist das Mass nahe Null, so kann davon ausgegangen werden, dass die Anpassung zwischen streuenden Werten und linearer Funktion unzureichend ist. Eine Masszahl nahe Eins hingegen bedeutet eine gute lineare Anpassung (Kreienbrock & Schach, 1997; Hüsler & Zimmermann, 2006). Bei der multiplen linearen Regression wird die Güte des Modells mit $R^2_{\text{adj.}}$ (adjusted) evaluiert. In unserem Fall stellen wir mit Hilfe der erklärten Varianz ($R^2_{\text{adj.}}$) den Zusammenhang zwischen der abhängigen Variablen (Prä-Messwerte in Kapitel 11.2.3 Seite 156 oder Veränderungswerte (Prä- minus Post-Messwerte) in Kapitel 11.2.4 Seite 160) und unabhängigen oder erklärenden Variablen (Gruppe, Alter, Geschlecht und Bildung) her. Die abhängige Variable (Prä-Messwerte = y) wurde in dieser ersten Analyse durch die erklärenden (unabhängigen) Variablen (Gruppe = x_1 ; Alter = x_2 ; Geschlecht = x_3 und Bildung = x_4) zusammen linear beschrieben. Die allgemeine Gleichung der multiplen linearen Regression kann wie folgt dargestellt werden:

$$y = a + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 + b_4 \cdot x_4$$

Die Gleichung erlaubt bei jedem Probanden eine Vorhersage der mittleren (erwarteten) Prä-Messwerte durch die Schätzung der Regressionskoeffizienten (a, b_1, b_2, b_3 und b_4) zu ermitteln:

$$\text{Prä-Messwert} = \hat{a} + \hat{b}_1 \cdot \text{Gruppe} + \hat{b}_2 \cdot \text{Alter} + \hat{b}_3 \cdot \text{Geschlecht} + \hat{b}_4 \cdot \text{Bildung}$$

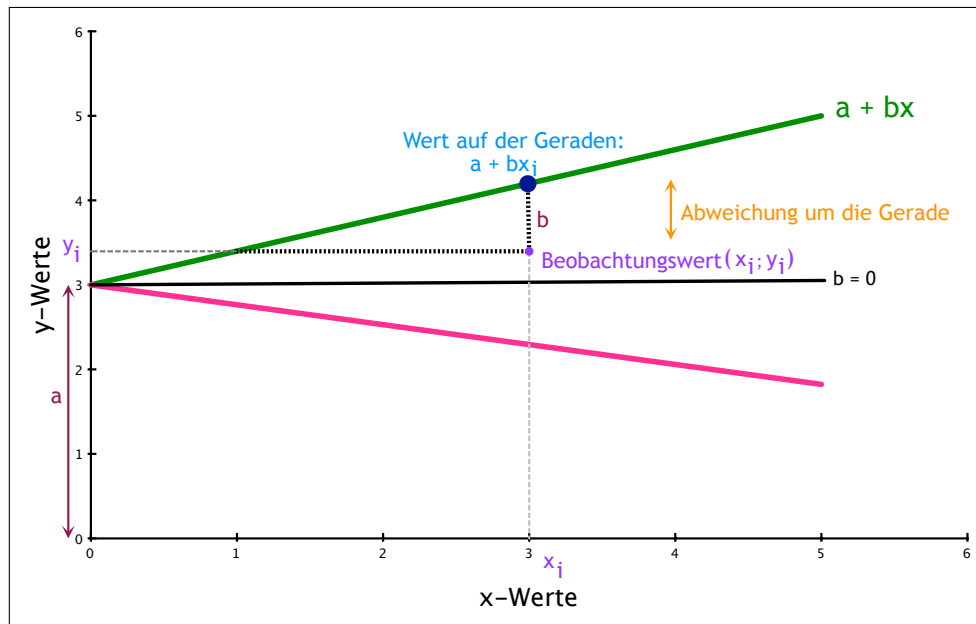


Abbildung 10.7: Die Tabelle zeigt die Regressionskoeffizienten und die Regressionsgerade. Für die Regressionsgerade gilt die Gleichung: $y = a + b \cdot x$, wobei a die Nullpunktkoordinate (engl.: intercept) und b die Steigung (engl.: slope) der Gerade angibt. Die Nullpunktkoordinate ist der Wert von y , wenn $x = 0$ gesetzt wird. Die Steigung ist die Zunahme der y -Werte, wenn x um 1 grösser wird. Das statistische Verfahren der Regressionsanalyse bestimmt die Regressionskoeffizienten a und b , so dass die quadrierten Abweichungen um die Gerade so klein als möglich sind. Als Abweichung wird der Abstand von y_i zu $a + bx_i$ bezeichnet. Die Steigung der Geraden b hat das gleiche Vorzeichen wie der Korrelationskoeffizient r . Ist $b = 0$, so besteht keine Korrelation zwischen den zwei Variablen ($r = 0$) (s. schwarze Linie). Ist $b \neq 0$ besteht ein positiver oder negativer (linearer) Zusammenhang zwischen den Variablen, so dass die Regressionsgerade steigt (s. grüne Linie) oder fällt (s. rote Linie) (Mod. nach: Hüsler et. al., 2006).

11 Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung

11.1 Beschreibung der Stichproben

An den Aufnahme- und Entlassungsuntersuchungen nahmen 37 Patienten teil, die im Zeitraum von Oktober 2007 bis November 2008 wegen einer depressiven Episode stationär in der Psychiatrischen Privatklinik Clenia Schlössli in Oetwil am See/Zürich aufgenommen waren. Es wurden auch 21 psychiatrisch gesunde Kontrollprobanden untersucht. An der Katamnese-Erhebung nach einem halben Jahr haben 11 Patienten teilgenommen.

Patientenstichprobe

Die Patientenstichprobe ($n = 37$) setzte sich aus 23 Frauen (62 %) und 14 Männern (38 %) zusammen. Das durchschnittliche Alter bei Studieneinschluss lag bei 43 (± 12.47) (von 18 bis 66) Jahren. Die Dauer der Schulbildung lag im Mittel bei 12.95 (± 2.11) Jahren (Minimum 9 und Maximum 17 Ausbildungsjahre). Der Intelligenzquotient variierte gemäss dem *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest* in der Patientengruppe zwischen 81 und 136 (Spannweite = 55) und lag im Mittel bei 105.30 (± 14.11). 24 Patienten gehörten der Kontrollgruppe und 13 Patienten der Experimentalgruppe der Stufenplanstudie (s. Teil II Seite 50) an.

Kontrollprobanden

Zur Überprüfung und Vergleichbarkeit von Lerneffekten wurden 21 psychiatrisch gesunde Kontrollpersonen an zwei Terminen untersucht. Diese Kontrollstichprobe setzte sich aus 13 Frauen (62 %) und 8 Männern (38 %) zusammen. Das Durchschnittsalter lag bei 40 (± 12.90 ; Schwankungsbreite von 18 bis 63). Die Dauer der Schulbildung lag hier im Mittel bei 13.76 (± 2.17). Der Intelligenzquotient lag in der Kontrollgruppe im Mittel bei 109.53 (± 9.56) (Minimum = 92; Maximum = 124; Spannweite = 32).

Soziodemographische und klinische Variablen

Tabelle 11.1 Seite 154 fasst die soziodemographischen und klinischen Daten der Patientenstichprobe sowie die soziodemographischen Daten der Kontrollprobanden zusammen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten und den Kontrollpersonen hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und der Bildung. Spezifische Medikamenteneffekte einzelner Substanzen auf die kognitive Leistungen konnten, aufgrund der grossen Heterogenität der verabreichten Substanzen und der daraus resultierenden sehr kleinen Zellbesetzung, nicht berechnet werden. Keine Kontrollperson nahm zum Zeitpunkt der Testung Medikamente ein.

Diagnosen

Die Mehrzahl der Patienten zeigte mittelgradige depressive Symptome (68 %) auf, 32 % hatten beim Eintritt schwere depressive Symptome. Bei einem Patienten mit einer schweren rezidivierenden Depression wurden zusätzlich psychotische Symptome diagnostiziert. Eine rezidivierende depressive Störung zeigte sich bei 19 Patienten. Acht Patienten zeigten gemäss dem *Mini International Neuropsychiatric*

VARIABLEN	STICHPROBEN		p-Wert ^a
	Patienten (n=37)	Kontrollen (n= 21)	
Alter , <i>M (±SD), Jahre</i>	43.27 (±12.47)	40.24 (±12.90)	.378
Altersverteilung , (<i>Min, Max</i>)	18-66	18-63	
Geschlecht			.416
<i>Frauen, n (%)</i>	23 (62.2)	13 (61.9)	
<i>Männer, n (%)</i>	14 (37.8)	8 (38.1)	
Bildungsjahre , <i>M (±SD), Jahre</i>	12.95 (±2.11)	13.76 (±2.17)	.142
IQ-Wert (MWT-B) <i>M (±SD)</i>	105.30 (14.114)	109.53 (9.559)	.095
Remission <i>n (%)</i>			
<i>Post-Messung</i>	29 (50.8)		
<i>Nachuntersuchung (n=11)</i>	4 (6.9)		
Keine Remission <i>n (%)</i>			
<i>Post-Messung</i>	8 (13.8)		
<i>Nachuntersuchung (n=11)</i>	7 (6.9)		

Tabelle 11.1: Soziodemographische und klinische Daten der Stichproben bei Studieneinschluss: Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD) und relative Häufigkeiten (%); ^a Chi-Quadrat-Test bzw. t-Test für unabhängige Stichproben

Interview (M.I.N.I.) (s. Kapitel 5 Seite 65) bei Eintritt eine akute Suizidalität auf. Bei den Kontrollpersonen wurde ebenfalls unmittelbar vor der neuropsychologischen Untersuchung mit dem standardisierten Interview M.I.N.I. eine affektive Störung ausgeschlossen. Tabelle 11.2 Seite 154 gibt einen Überblick über die Verteilung der psychiatrischen Diagnosen. Zum Zeitpunkt der Entlassungsuntersuchung befanden sich 29 Patienten (50 %) in Remission, acht Patienten (14 %) erreichten das Remissionskriterium ($\text{HAMD-21} \leq 8$) nicht. An der Nachuntersuchung (Katamnese) sechs Monate nach der Entlassung aus der stationären Therapie nahmen insgesamt 11 Patienten teil. Vier Patienten waren zu diesem Zeitpunkt remittiert, 7 Patienten erfüllten hingegen das Remissionskriterium ($\text{HAMD-21} \leq 8$) nicht.

Diagnosen nach ICD-10	Kodierung	N=37
Mittelgradige depressive Episode	F32.1	14
Schwere depressive Episode, ohne psychotische Symptome	F32.2	4
Rezidivierende depressive Störung, mittelgradig	F33.1	11
Rezidivierende depressive Störung, schwer, ohne psychotische Symptome	F33.2	7
Rezidivierende depressive Störung, schwer, mit psychotischen Symptomen	F33.3	1

Tabelle 11.2: Diagnosen der Patienten nach ICD-10 (N = 37)

11.2 Ergebnisse

11.2.1 Mittelwerte bei der Aufnahmesituation

Tabelle 11.3 auf Seite 155, Tabelle 11.4 auf Seite 155 und Tabelle 11.5 auf Seite 156 stellen die Mittelwerte der Prozentränge und Rohwerte aller erfasster Variablen getrennt nach Patienten- und Kontrollgruppe dar.

AUFMERKSAMKEIT	GRUPPE			
	Patienten (n=37)	Kontrolle (n=21)		
	M (\pm SD) Rohwert	M (\pm SD) Prozentrang	M (\pm SD) Rohwert	M (\pm SD) Prozentrang
TAP-Alertness				
AL MD ton	275.14 (\pm 58.10)	28.84 (\pm 22.79)	252.86 (\pm 37.47)	36.86 (\pm 23.77)
AL MD phas	281.24 (\pm 62.88)	22.19 (\pm 20.36)	252.38 (\pm 41.42)	29.67 (\pm 18.63)
KW	-	36.14 (\pm 26.28)	-	36.33 (\pm 23.68)
TAP-Geteilte Aufm.				
GA MD aud	536.74 (\pm 87.15)	50.29 (\pm 30.43)	503.67 (\pm 70.97)	61.86 (\pm 27.81)
GA MD vis	532.63 (\pm 156.67)	44.17 (\pm 31.83)	485.62 (\pm 36.12)	55.24 (\pm 24.04)
TAP-Go/Nogo				
GN MD	562.68 (\pm 67.74)	41.59 (\pm 28.15)	517.10 (\pm 54.80)	56.33 (\pm 29.67)
d2-Test				
D2 KL	158.73 (\pm 46.28)	42.86 (\pm 31.15)	203.33 (\pm 35.13)	75.57 (\pm 19.66)
TMT-A				
TMT-A time	40.62 (\pm 22.65)	28.86 (\pm 20.51)	27.10 (\pm 9.32)	53.10 (\pm 26.95)
TMT ratio	221.35 (\pm 64.96)	48.11 (\pm 29.44)	239.05 (\pm 68.50)	44.76 (\pm 30.31)
TMT diff	48.03 (\pm 36.90)	36.89 (\pm 32.88)	34.00 (\pm 12.13)	45.48 (\pm 28.10)

Tabelle 11.3: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Aufmerksamkeitsfunktion sowohl für die Rohwerte als auch für die Prozentränge bei der Patienten- und Kontrollgruppe in der Aufnahmesituation; Definition der Abkürzungen s. Tabelle 11.9 Seite 161

GEDÄCHTNIS	GRUPPE			
	Patienten (n=37)	Kontrolle (n=21)		
	M (\pm SD) Rohwert	M (\pm SD) Prozentrang	M (\pm SD) Rohwert	M (\pm SD) Prozentrang
Zahlenspanne vorwärts				
ZSV	6.54 (\pm 1.57)	29.54 (\pm 23.20)	7.33 (\pm 1.53)	42.48 (\pm 26.23)
Blockspanne vorwärts				
BSV	7.84 (\pm 1.82)	41.11 (\pm 30.11)	8.38 (\pm 1.40)	51.19 (\pm 26.11)
RCFT				
RCFT delayed recall	17.22 (\pm 6.24)	29.49 (\pm 29.07)	19.91 (\pm 6.34)	40.76 (\pm 36.07)
RCFT recognition	19.78 (\pm 2.06)	34.43 (\pm 27.03)	19.10 (\pm 3.03)	32.57 (\pm 33.15)
VLMT				
VLMT Dg1	7.22 (\pm 2.39)	54.24 (\pm 30.88)	7.62 (\pm 1.83)	61.62 (\pm 28.05)
VLMT Dg1-3	28.41 (\pm 6.44)	-	30.33 (\pm 5.50)	-
VLMT Dg4	10.62 (\pm 2.99)	41.46 (\pm 25.33)	10.10 (\pm 2.30)	32.19 (\pm 25.37)
VLMT Dg3-4	1.08 (\pm 1.79)	44.57 (\pm 26.00)	1.43 (\pm 1.83)	40.24 (\pm 29.03)

Tabelle 11.4: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Gedächtnisfunktion sowohl für die Rohwerte als auch für die Prozentränge bei der Patienten- und Kontrollgruppe in der Aufnahmesituation; Definition der Abkürzungen s. Tabelle 11.10 Seite 162

EXEKUTIVFUNKTION	GRUPPE			
	Patienten (n=37)		Kontrolle (n=21)	
	M (\pm SD) Rohwert	M (\pm SD) Prozentrang	M (\pm SD) Rohwert	M (\pm SD) Prozentrang
Zahlenspanne rückwärts				
ZSR	5.68 (\pm 1.94)	30.76 (\pm 28.75)	5.86 (\pm 1.39)	33.57 (\pm 24.35)
Blockspanne rückwärts				
BSR	7.62 (\pm 1.75)	42.89 (\pm 28.77)	8.52 (\pm 1.32)	58.29 (\pm 21.22)
RWT-S-Wörter				
RWT S	21.65 (\pm 6.63)	40.62 (\pm 27.70)	24.00 (\pm 7.16)	44.29 (\pm 30.11)
RWT-GR-Wörter				
RWT GR	18.35 (\pm 4.85)	28.30 (\pm 24.27)	20.57 (\pm 4.75)	35.52 (\pm 29.49)
TMT-B				
TMT-B	88.65 (\pm 53.84)	30.22 (\pm 30.76)	61.10 (\pm 14.71)	47.14 (\pm 26.15)
Fünf-Punkte-Test				
FPT UD	28.27 (\pm 9.02)	-	36.81 (\pm 7.61)	-

Tabelle 11.5: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Exekutivfunktion sowohl für die Rohwerte als auch für die Prozentränge bei der Patienten- und Kontrollgruppe in der Aufnahmesituation; Definition der Abkürzungen s. Tabelle 11.11 Seite 163

11.2.2 Prüfung auf Normalverteilung

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests für alle drei kognitiven Funktionsbereiche der Aufmerksamkeit (s. Tabelle 11.6 Seite 157), des Gedächtnisses (s. Tabelle 11.7 Seite 157) und der Exekutivfunktionen (s. Tabelle 11.8 Seite 158) tabellarisch dargestellt. Beim Test *Zahlenspanne vorwärts* (ZSV) in Tabelle 11.7 Seite 157 sowie beim *Trail-Making-Test Teil B* (TMT-B) in Tabelle 11.8 Seite 158 zeigte der Kolmogorov-Smirnov-Test signifikante Werte an ($p = 0.033$ bzw. $p = 0.040$). Eine genauere Untersuchung hat ergeben, dass es beim Test *Zahlenspanne vorwärts* (ZSV) eine Gruppe von vier Patienten gab, deren Werte abseits des Zentrums der Verteilung lagen. Deshalb haben wir bei diesem Test die Analyse jeweils mit und ohne diese Patienten (potentiellen Ausreisser) durchgeführt (s. Variablen «ZSV vollständig» bzw. «ZSV ohne vier Ausreisser» in Tabelle 11.7 Seite 157). Beim *Trail-Making-Test Teil B* (TMT-B) haben wir die Variable in eine binäre Variable «TMT-B Transf.», in der 0 unter dem Median 15 und 1 über dem Median von 15 lag, transformiert bzw. umkodiert. Mittels dieser Korrekturen bzw. Transformationen wurde die Nullhypothese des Kolmogorov-Smirnov-Tests (die Messwerte sind annähernd normalverteilt) bestätigt.

11.2.3 Unterschiede in den kognitiven Leistungen bei Aufnahme

Um die kognitiven Leistungen beider Stichproben (Patienten vs. Kontrollprobanden) bei der Aufnahme (Prä-Messzeitpunkt) miteinander zu vergleichen, wurden multiple lineare Regressionen kontrolliert nach *Gruppe*, *Alter*, *Geschlecht* und *Bildung* durchgeführt. Die folgenden Tabellen zeigen die Regressionsanalysen beim Aufnahmezeitpunkt für die verschiedenen kognitiven Bereiche der Aufmerksamkeit (Abbildung 11.9 Seite 161), des Gedächtnisses (Abbildung 11.10 Seite 162) und der Exekutivfunktionen (Abbildung 11.11 Seite 163) in Abhängigkeit der Prädiktorvariablen *Gruppe*, *Alter*, *Geschlecht* und *Bildung*. Die Analyse liefert B als Regressionskoeffizienten, SE B als Standardfehler des Regressionskoeffizienten sowie in den weiteren Tabellen R^2 ($R_{adj.}$) als korrigiertes R-Quadrat. Im folgenden Abschnitt werden die signifikanten Ergebnisse für die drei kognitiven Bereiche einzeln aufgeführt.

AUFMERKSAMKEIT	GRUPPE			
	Patienten	Differenz p-Wert	Kontrolle	Differenz p-Wert
	prä-Messung p-Wert		prä-Messung p-Wert	
TAP-Alertness				
AL MD ton	.652	.175	.407	.457
AL MD phas	.114	.443	.988	.618
KW	.889	.939	.873	.895
TAP-Geteilte Aufmerksamkeit				
GA MD aud	.818	.973	.758	.866
GA MD vis	.578	.340	.902	.959
TAP-Go/Nogo				
GN MD	.824	.772	.672	.994
d2-Test				
D2 KL	.085	.796	.538	.512
TMT-A				
TMT-A time	.346	.393	.821	.957
TMT ratio	.691	.721	.568	.788
TMT diff	.108	.063	.724	.880

Tabelle 11.6: Kolmogorov-Smirnov-Test der Aufmerksamkeitsfunktion sowohl für die Prä-Messzeitpunkte als auch für die Prä-Post-Differenzen bei der Patienten- und Kontrollgruppe; Definition der Abkürzungen s. Tabelle 11.9 Seite 161

GEDÄCHTNIS	GRUPPE			
	Patienten	Differenz p-Wert	Kontrolle	Differenz p-Wert
	prä-Messung p-Wert		prä-Messung p-Wert	
Zahlenspanne vorwärts				
ZSV vollständig	.103	.033*	.478	.254
ZSV ohne 4 Ausreisser	-	.073	-	-
Blockspanne vorwärts				
BSV	.157	.265	.733	.743
RCFT				
RCFT delayed recall	.173	.866	.693	.827
RCFT recognition	.202	.120	.410	.785
VLMT				
VLMT Dg1	.141	.121	.328	.831
VLMT Dg1-3	.693	.941	.519	.370
VLMT Dg4	.612	.162	.798	.697
VLMT Dg3-4	.225	.071	.444	.864

Tabelle 11.7: Kolmogorov-Smirnov-Test der Gedächtnisfunktion sowohl für die Prä-Messzeitpunkte als auch für die Prä-Post-Differenzen bei der Patienten- und Kontrollgruppe. Der signifikante Wert beim ZSV wurde durch das Entfernen von vier «Ausreisser» korrigiert; Definition der Abkürzungen s. Tabelle 11.10 Seite 162

EXEKUTIVFUNKTION	GRUPPE			
	Patienten		Kontrolle	
	prä-Messung p-Wert	Differenz p-Wert	prä-Messung p-Wert	Differenz p-Wert
Zahlenspanne rückwärts				
ZSR	.059	.053	.436	.384
Blockspanne rückwärts				
BSR	.791	.111	.369	.777
RWT-S-Wörter				
RWT S	.521	.530	.597	.995
RWT-GR-Wörter				
RWT GR	.341	.649	.193	.891
TMT-B				
TMT-B	.040*	.460	.694	.298
Fünf-Punkte-Test				
FPT UD	.806	.370	.876	.700

Tabelle 11.8: Kolmogorov-Smirnov-Test der Exekutivfunktion sowohl für die Prä-Messzeitpunkte als auch für die Prä-Post-Differenzen bei der Patienten- und Kontrollgruppe; Definition der Abkürzungen s. Tabelle 11.11 Seite 163

Aufmerksamkeit In den multiplen linearen Regressionen hatte **Gruppe** einen Einfluss auf die folgenden Prä-Messwerte: *Konzentrationsleistungswert* des *d2-Tests* (D2 KL) ($p = .001$) und die Zeitvariable des *Trail-Making-Tests A* (TMT-A time) ($p = .001$) (s. Tabelle 11.9 Seite 161). Zur Veranschaulichung liefern wir die Boxplots von *Gruppe* bezüglich der Variablen des *d2-Tests* (s. Abbildung 11.1 Seite 159) und *Trail-Making-Tests A* (s. Abbildung 11.2 Seite 159). Es können ebenso die Mittelwerte der Rohdaten bzw. Prozenträge in Tabelle 11.3 Seite 155 für die Interpretation herangezogen werden. Bei der Aufmerksamkeitsfunktion wurden ebenfalls **Alter** ($p = .002$) bei den TAP Subtests der *tonischen Alertness* (AL ton) ($p = .002$) und *phasischen Alertness* (AL phas) ($p = .003$) signifikant. **Geschlecht** war beim TAP Subtest tonische Alertness (AL ton) ($p = .007$) und **Bildung** beim *d2-Test* (D2 KL) ($p = .010$) signifikant. Der Vergleich der neuropsychologischen Leistung der Patienten- und Kontrollprobanden in der Aufnahmeuntersuchung zeigte mittels Ungepaartem t-Test für unabhängige Stichproben (Mann-Whitney-U-Test), dass die Kontrollgruppe signifikant bessere Ergebnisse im *Konzentrationsleistungswert* (KL) des *d2-Tests* aufwies als die Patientengruppe ($U = 158.00$, $z = -3.734$, $p = .001$) (s. Abbildung 11.1 Seite 159). Ausserdem wies die Kontrollgruppe zum Prä-Zeitpunkt auch beim *TMT-A* eine kürzere Bearbeitungszeit und somit eine bessere Leistung auf als die Patientengruppe ($U = 182.50$, $z = -3.347$, $p = .001$) (s. Abbildung 11.2 Seite 159).

Gedächtnis Tabelle 11.10 Seite 162 zeigt, dass die Variablen **Gruppe** und **Alter** keinen signifikanten Einfluss hatten. **Geschlecht** war beim Test *Zahlenspanne vorwärts* (ZSV) ($p = 0.028$), bei der Wiedererkennungsaufgabe der *Rey-Figur* (RCFT recognition) ($p = .015$) sowie beim *Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest* (VLMT Dg1-3) ($p = .022$) signifikant. **Bildung** war beim Test *Blockspanne vorwärts* (BSV) ($p = .011$) signifikant.

Exekutivfunktion Im kognitiven Bereich der Exekutivfunktionen (s. Tabelle 11.11 Seite 163) war **Gruppe** bei der transformierten und mittels multipler logistischer Regression berechneten Zeitvariable des *Trail-Making-Tests Teil B* (TMT-B transformiert) signifikant ($p = .011$). In der multiplen linearen Regression hatte *Gruppe* auch einen signifikanten Einfluss auf den *Fünf-Punkte-Test* (FPT UD) ($p =$

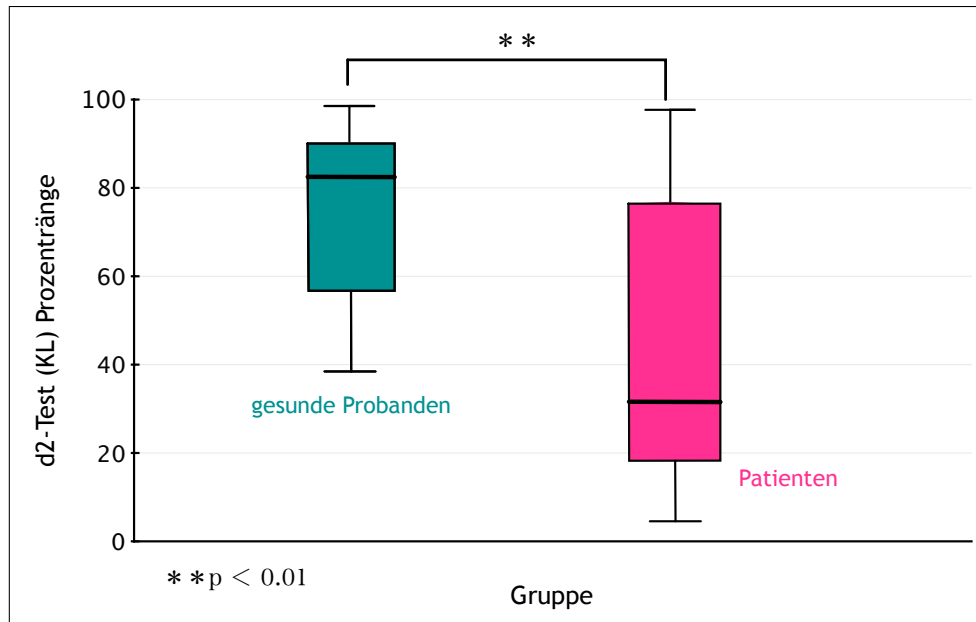


Abbildung 11.1: Vergleich der Patienten mit den gesunden Kontrollprobanden zum Aufnahmezeitpunkt. Die Kontrollgruppe war im Konzentrationsleistungswert (KL) des d2-Tests auf dem 1 %-Niveau signifikant besser als die Patientengruppe ($p = .001$)

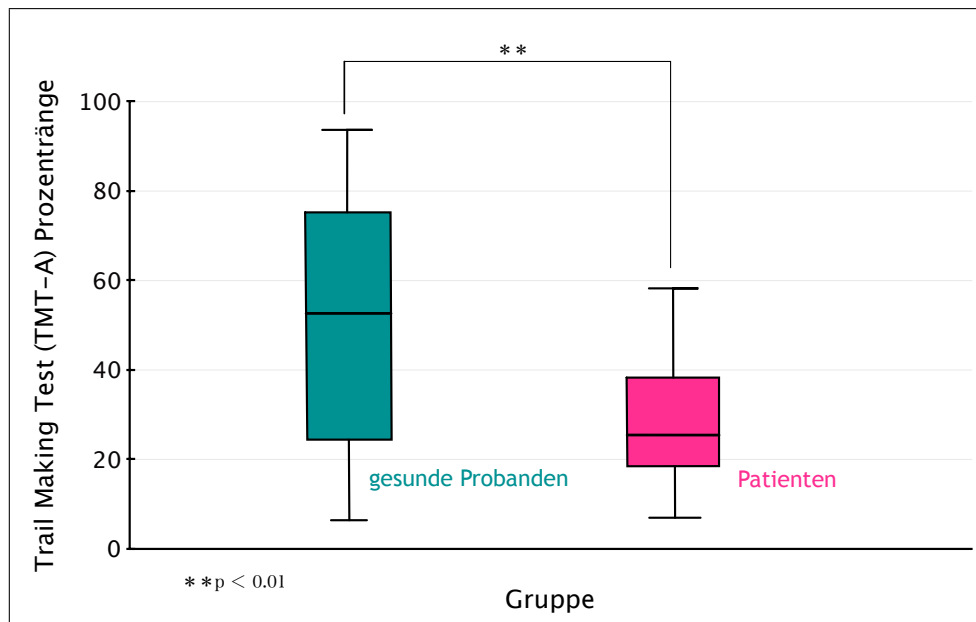


Abbildung 11.2: Vergleich der Patienten mit den gesunden Kontrollprobanden zum Aufnahmezeitpunkt. Die Kontrollgruppe war im Trail-Making-Test Teil A auf dem 1 %-Niveau signifikant besser als die Patientengruppe ($p = .001$)

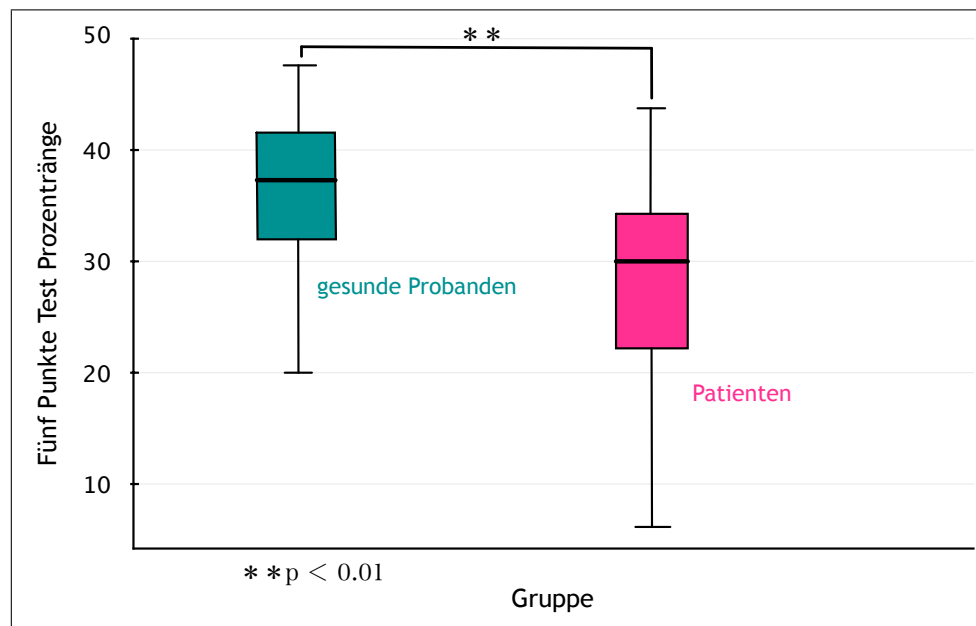


Abbildung 11.3: Vergleich der Patienten mit den gesunden Kontrollprobanden zum Aufnahmezeitpunkt. Die Kontrollgruppe war im Fünf-Punkte-Test signifikant besser als die Patientengruppe ($p = .001$).

.002). Bei diesem Test war der Vergleich der Patienten mit den Kontrollprobanden zum Aufnahmezeitpunkt mittels Ungepaartem t-Test für unabhängige Stichproben (Mann-Whitney Test) signifikant ($U = 177.50$, $z = -3.417$, $p = .001$) (s. Abbildung 11.3 Seite 160). **Alter** war bei folgenden Aufgaben des *Regensburger Wortflüssigkeitstests* signifikant: *S-Wörter* ($p = .027$) und *GR-Wörter* ($p = .003$). **Geschlecht** und **Bildung** hatten keinen signifikanten Einfluss.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die Patientengruppe in den Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen von der Kontrollgruppe zum Aufnahmezeitpunkt unterschied. In der Aufmerksamkeitsfunktion war die Leistung der Patienten bezüglich dem *d2-Test* und dem *Trail-Making-Test Teil A* (Zeitkomponente) schlechter als diejenige der gesunden Kontrollprobanden. In den Exekutivfunktionen waren v. a. der *Trail-Making-Test Teil B* (nach der statistischen Transformation) und der *Fünf-Punkte-Test* signifikant. In den Gedächtnisfunktionen liessen sich mittels der verwendeten kognitiven Tests keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen zum Aufnahmezeitpunkt erkennen.

11.2.4 Unterschiede in der kognitiven Leistungen bei Entlassung

Um die kognitiven Leistungen bei der Entlassung zwischen Patienten und Kontrollprobanden vergleichen zu können, wurden die Differenzen zwischen der Prä- und Post-Messungen für jede Variable der drei kognitiven Bereiche berechnet. Eine **positive** Prä minus Post Differenz wird für solche Personen gefunden, wo Messwert Prä grösser als Post ist. Eine **negative** Differenz erfolgt, wenn Post-Messwert grösser als Prä-Wert ist. Die Interpretation der Differenzen muss für jeden Test separat erfolgen, da bei einigen ein Anstieg der Messwerte (Prä zu Post) und für andere der Abfall der Messwerte (Prä zu Post) als Erfolg beurteilt werden kann. Da man die Differenzen von Patienten gegenüber den Differenzen von Kontrollprobanden vergleicht, kann der allfällige Lerneffekt, der sowohl in der Kontrollgruppe als in der Patientengruppe wirksam sein könnte, kontrolliert werden. Somit können die Unterschiede bezüglich der Gruppen als reiner Therapieeffekt interpretiert werden. Mittels multipler linearer Regression der

AUFMERKSAMKEIT	PRÄDIKTOREN			
	Gruppe	Alter	Geschlecht	Bildung
	B (SE B)	B (SE B)	B (SE B)	B (SE B)
	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert
TAP-Alertness				
AL MD ton	-7.169 (5.798)	-.707 (.220)	-16.505 (5.842)	-1.638 (1.352)
	.222	.002**	.007**	.231
AL MD phas	-7.037 (5.078)	-.602 (.193)	-10.220 (5.117)	-1.730 (1.185)
	.172	.003**	.051	.150
KW	.493 (7.272)	-.036 (.276)	2.710 (7.328)	.988 (1.696)
	.946	.898	.713	.563
TAP-Geteilte Aufmerksamkeit				
GA MD aud	-10.258 (8.277)	.076 (.323)	14.116 (8.491)	2.113 (1.932)
	.221	.815	.103	.279
GA MD vis	-11.914 (8.158)	.358 (.313)	13.300 (8.356)	.179 (1.903)
	.150	.257	.118	.926
TAP-Go/Nogo				
GN MD	-14.785 (7.795)	.541 (.296)	-7.908 (7.855)	1.930 (1.818)
	.063	.073	.319	.293
d2-Test				
D2 KL	-27.998 (7.343)	-.331 (.279)	5.128 (7.400)	.4558 (1.713)
	.001**	.241	.491	.010**
TMT-A				
TMT-A time	-23.028 (6.485)	-.306 (.247)	-5.086 (6.535)	.321 (1.513)
	.001**	.220	.440	.833
TMT ratio	4.708 (8.508)	-.075 (.323)	-.124 (8.574)	1.389 (1.985)
	.582	.817	.989	.487
TMT diff	-5.357 (8.685)	-.529 (.330)	-.218 (8.752)	1.990 (2.026)
	.540	.115	.980	.331

Tabelle 11.9: Multiple lineare Regression der Prä-Messwerte in der Aufmerksamkeitsfunktion.

Abkürzungen: AL MD ton = Alertness Median tonisch (= ohne Warnton); AL MD phas = Alertness Median phasisch (= mit Warnton); KW = Kennwert (phasische Alertness); GA MD aud = Geteilte Aufmerksamkeit Median auditiv; GA MD vis = Geteilte Aufmerksamkeit Median visuell; GN MD = Go/Nogo Median; D2 KL = d2-Test Konzentrationsleistung; TMT-A = Trail-Making-Test Teil A, TMT-A time = Trail-Making-Test Zeit; TMT ratio = Trail-Making-Test Ratio (A:B x 100); TMT diff = Trail-Making-Test Differenz (B-A x 100). Multiple lineare Regression mit Zielvariable «Prä-Messung» kontrolliert nach Gruppenzugehörigkeit (Patientengruppe vs. Kontrollgruppe), Alter, Geschlecht und Bildungsstatus.

GEDÄCHTNIS	PRÄDIKTOREN			
	Gruppe B (SE B) p-Wert	Alter B (SE B) p-Wert	Geschlecht B (SE B) p-Wert	Bildung B (SE B) p-Wert
Zahlenspanne vorwärts				
ZSV	-13.199 (6.677) .053	.079 (.254) .758	.15.244 (6.729) .028*	-.663 (1.558) .672
Blockspanne vorwärts				
BSV	-6.563 (7.750) .401	.128 (.295) .666	2.463 (7.809) .754	4.796 (1.808) .011**
RCFT				
RCFT delayed recall	-10.853 (8.979) .232	.268 (.341) .437	-5.299 (9.048) .561	1.496 (2.094) .478
RCFT recognition	.029 (7.689) .997	.541 (.292) .070	-19.496 (7.748) .015**	-.295 (1.794) .870
VLMT				
VLMT Dg1	-6.284 (8.403) .458	.175 (.319) .586	11.559 (8.468) .178	2.024 (1.960) .306
VLMT Dg1-3	-1.203 (1.540) .438	-.088 (.059) .138	3.654 (1.552) .022*	.572 (.359) .117
VLMT Dg4	9.725 (7.068) .175	.127 (.269) .638	12.830 (7.122) .077	1.071 (1.649) .519
VLMT Dg3-4	2.409 (7.462) .748	-.242 (.284) .398	2.595 (7.520) .731	-3.244 (1.741) .068

Tabelle 11.10: Multiple lineare Regression der Prä-Messwerte in der Gedächtnisfunktion. Abkürzungen: ZSV = Zahlenspanne vorwärts; BSV = Blockspanne vorwärts; RCFT delayed recall = Rey Complex Figure Test verzögerte Erinnerung; RCFT recognition = Rey Complex Figure Test Wiedererkennung; VLMT Dg1 = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest erster Durchgang (= Supraspanne); VLMT Dg1-3 = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest erster bis dritter Durchgang (= Lernleistung); VLMT Dg 4 = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest vierter Durchgang (= Abruffleistung); VLMT Dg3-4 = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Lernleistung minus Abruffleistung. Multiple lineare Regression für die Gedächtnisfunktion mit Zielvariable «Prä-Messung» kontrolliert nach Gruppenzugehörigkeit (Patientengruppe vs. Kontrollgruppe), Alter, Geschlecht und Bildungsstatus.

EXEKUTIVFUNKTIONEN	PRÄDIKTOREN			
	Gruppe	Alter	Geschlecht	Bildung
	B (SE B) p-Wert	B (SE B) p-Wert	B (SE B) p-Wert	B (SE B) p-Wert
Zahlenspanne rückwärts				
ZSR	-.984 (7.633) .898	-.472 (.290) .110	-2.944 (7.692) .703	.480 (1.781) .788
Blockspanne rückwärts				
BSR	-11.686 (7.135) .107	-.392 (.271) .154	8.555 (7.190) .239	3.113 (1.664) .067
RWT-S-Wörter				
RWT S	-3.015 (7.644) .695	.661 (.291) .027*	8.742 (7.703) .262	3.278 (1.783) .072
RWT-GR-Wörter				
RWT GR	-7.391 (6.807) .282	.797 (.259) .003**	8.475 (6.860) .222	2.785 (1.588) .085
TMT-B				
TMT-B Transf.	-1.841 (.724) .011*	-.032 (.025) .198	-.033 (.658) .960	.188 (.159) .236
Fünf-Punkte-Test				
FPT UD	-7.887 (2.403) .002**	-.049 (.091) .593	2.689 (2.422) .272	.625 (.561) .270

Tabelle 11.11: Multiple lineare Regression der Prä-Messwerte in der Exekutivfunktion und multiple logistische Regression der transformierten Zeitvariable des Trail-Making-Tests (TMT B transformiert). Abkürzungen: ZSR = Zahlenspanne rückwärts; BSR = Blockspanne rückwärts; RWT S = Regensburger Wortflüssigkeitstest S-Wörter; RWT GR = Regensburger Wortflüssigkeitstest GR-Wörter; TMT-B Transf. = transformierter Trail-Making-Test Teil B; FPT UD = Fünf-Punkte-Test Anzahl verschiedene Figuren (unique designs). Multiple lineare Regression für die Gedächtnisfunktion mit Zielvariable «Prä-Messung» kontrolliert nach Gruppenzugehörigkeit (Patientengruppe vs. Kontrollgruppe), Alter, Geschlecht und Bildungsstatus.

Differenzen (Prä- minus Post-Messung) wurden die Gruppen kontrolliert nach *Alter*, *Geschlecht* und *Bildung* miteinander verglichen.

Tabelle 11.12 (S. 166), Tabelle 11.13 (S. 167) und Tabelle 11.14 (S. 168) zeigen die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionen berechnet nach den Differenzwerten für die jeweiligen kognitiven Bereiche der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und der Exekutivfunktion. Im folgenden Abschnitt sollen die signifikanten Ergebnisse für diese drei kognitiven Bereiche einzeln aufgeführt werden. Die Prädiktorvariablen wurden wiederum als *Gruppe*, *Alter*, *Geschlecht* und *Bildung* definiert.

Aufmerksamkeit Tabelle 11.12 (S. 166) zeigt, dass **Gruppe** bei der Zeitvariable des *Trail-Making-Tests Teil A* (TMT-A time) signifikant wurde ($p = .042$). **Alter** und **Geschlecht** wurden nicht signifikant. **Bildung** war ebenfalls beim *Trail-Making-Test Teil A* (TMT-A time) signifikant ($p = .044$). Für diesen Test können die Messparameter¹ in folgender Regressionsgleichung dargestellt werden ($G = \text{Gruppe}$, $A = \text{Alter}$, $S = \text{Geschlecht}$, $E = \text{Bildung}$):

$$\text{Differenz TMT-A} = 31.125 - 11.494 \cdot G - .073 \cdot A + 5.250 \cdot S - 2.631 \cdot E$$

Beim *Trail-Making-Test Teil A* geht es darum, die Zahlenreihen so schnell wie möglich miteinander zu verbinden (vgl. Kapitel 10.2.1 Seite 144). Geringere Zeiten (in Sekunden gemessen) deuten somit auf eine bessere Leistung hin. Die Differenz (Prä- minus Post-Messwert) kann mit negativem Wert für *Gruppe* (s. Formel) auf eine Verschlechterung hin interpretiert werden (da die negative Differenz_{Prä-Post} darauf hinweist, dass die Werte ansteigen und daher im TMT A ein schlechteres Ergebnis bedeuten), wobei zu berücksichtigen ist, dass R_{adj} bei .16 liegt und somit nur 16 % der Varianz in diesem Test mit folgenden Prädiktoren erklärt werden können. Abbildung 11.4 Seite 165 veranschaulicht diesen Zusammenhang.

Gedächtnis Im Bereich der Gedächtnisfunktion (s. Tabelle 11.13 Seite 167) wurde **Gruppe** im Test *Blockspanne vorwärts* (BSV) signifikant (Konstante = -98.942; $B \text{ Gruppe} = 17.063$; $SE \text{ B Gruppe} = 8.000$; $p = .038$; $R^2 = .22$; $\Delta R^2 (R^2_{\text{adj.}}) = .16$). Bei der Aufgabe *Blockspanne vorwärts* wird ebenfalls **Bildung** signifikant ($p = .010$). Für diesen Test resultiert somit folgende Regressionsgleichung ($G = \text{Gruppe}$, $A = \text{Alter}$, $S = \text{Geschlecht}$, $E = \text{Bildung}$):

$$\text{Differenz BSV} = -98.9423 + 17.063 \cdot G + .508 \cdot A - 5.056 \cdot S + 4.970 \cdot E$$

Beim Test der *Blockspanne vorwärts* geht es darum, möglichst viele Blöcke anzutippen, die der Untersucher während des Versuchs vorgibt. Je mehr Blöcke der Patient erreicht, d. h. je höher der Messwert (Anzahl Tippsequenzen), desto besser ist seine Leistung (vgl. Kapitel 10.2.2 Seite 146). Die Differenz (Prä- minus Post-Messwert) kann mit positivem Wert für *Gruppe* (s. Formel) auf eine Verschlechterung hin interpretiert werden (da die positive Differenz_{Prä-Post} darauf hinweist, dass die Werte abfallen und daher im BSV ein schlechteres Ergebnis bedeuten), wobei zu berücksichtigen ist, dass R_{adj} bei .16 liegt und somit lediglich 16 % der Varianz in diesem Test mit folgenden Prädiktoren erklärt werden können. Abbildung 11.5 Seite 165 veranschaulicht diesen Zusammenhang.

Exekutivfunktion Bei den Exekutivfunktionen (s. Tabelle 11.14 Seite 168) wurden für die einzelnen Variablen keine signifikanten Ergebnisse gefunden.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass sich die Veränderungswerte beider Gruppen im Verlauf

¹ Die signifikanten Prädiktoren sind in der Gleichung durch Fettschrift hervorgehoben.

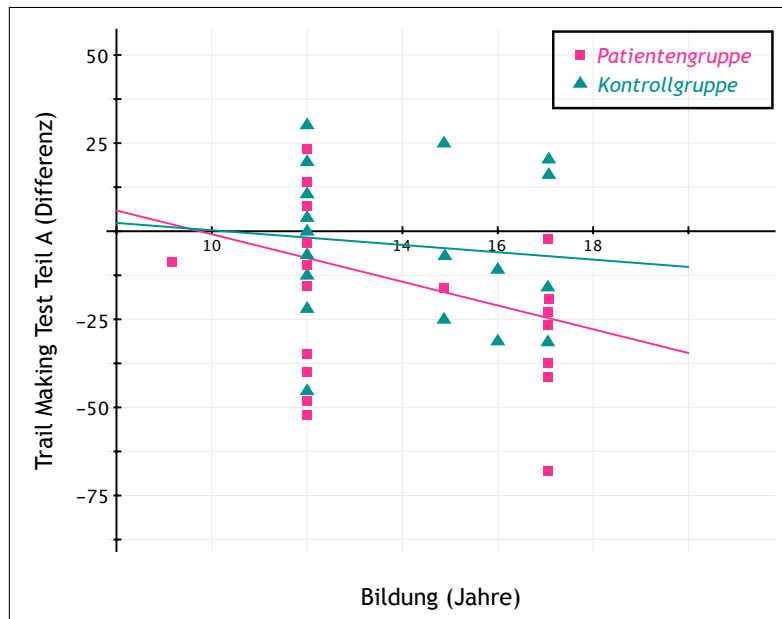


Abbildung 11.4: Vergleich der Patienten mit den gesunden Kontrollprobanden zum Entlassungszeitpunkt im TMT A. Die Patientengruppe zeigte im Trail-Making-Test Teil A signifikant schlechtere Werte ($p = .042$). Ebenfalls war in diesem Test der Einfluss der Bildung signifikant ($p = .044$)

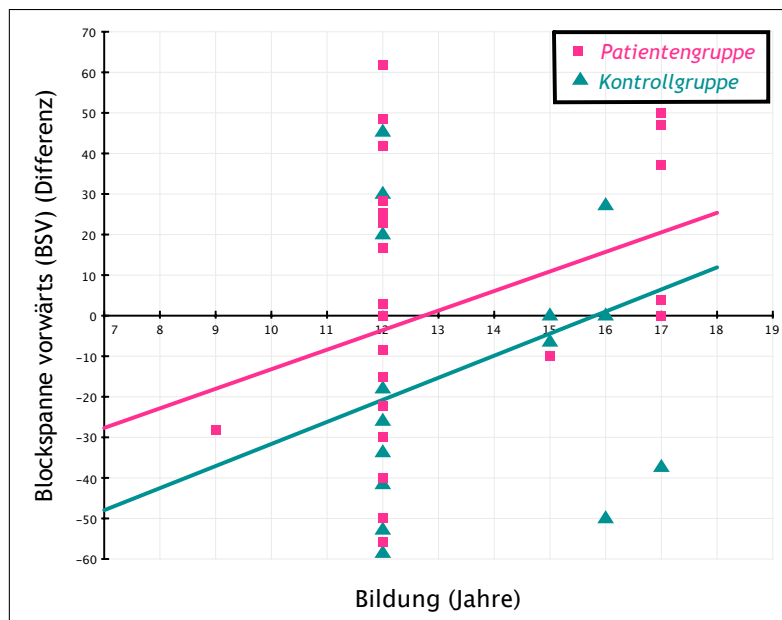


Abbildung 11.5: Vergleich der Patienten mit den gesunden Kontrollprobanden zum Entlassungszeitpunkt im BSV. Die Patientengruppe weist in der Blockspanne vorwärts (BSV) signifikant schlechtere Werte auf ($p = .038$). Ebenfalls war in diesem Test der Einfluss der Bildung signifikant ($p = .010$)

der Untersuchung im *Trail-Making-Test Teil A* und in der *Blockspanne vorwärts* signifikant voneinander unterschieden. Diese neuropsychologischen Tests betreffen einerseits die Aufmerksamkeitsfunktion und andererseits das Gedächtnis. In den Exekutivfunktionen waren keine Unterschiede bezüglich der Patientengruppe und den Kontrollprobanden ersichtlich.

AUFMERKSAMKEIT	R^2 (adj.)	PRÄDIKTOREN			
		Gruppe	Alter	Geschlecht	Bildung
		B (SE B) p-Wert	B (SE B) p-Wert	B (SE B) p-Wert	B (SE B) p-Wert
TAP-Alertness					
AL MD ton	-.018	-3.217 (5.938) .590	.320 (.226) .162	-3.392 (5.984) .573	-1.011 (1.385) .469
AL MD phas	-.026	-3.406 (4.741) .476	.167 (.180) .359	-3.998 (4.778) .406	-1.073 (1.106) .336
KW	-.050	2.516 (9.117) .784	-.085 (.347) .807	-8.005 (9.187) .388	.918 (2.127) .668
TAP-Geteilte Aufm.					
GA MD aud	-.000	5.997 (6.833) .384	.198 (.267) .462	11.024 (7.010) .122	1.912 (1.595) .236
GA MD vis	-.031	9.832 (6.973) .165	.226 (.266) .401	12.672 (7.266) .087	.788 (1.633) .632
TAP-Go/Nogo					
GN MD	.028	-4.428 (7.196) .541	.358 (.274) .197	13.091 (7.252) .077	2.091 (1.679) .218
d2-Test					
D2 KL	-.019	-3.288 (5.207) .530	.282 (.198) .160	1.403 (5.247) .790	.975 (1.215) .426
TMT-A					
TMT-A time	.095	-11.394 (5.469) .042*	-.073 (.208) .728	5.250 (5.511) .345	-2.631 (1.276) .044*
TMT ratio	.003	9.877 (10.090) .332	.448 (.384) .248	-3.547 (10.168) .729	2.940 (2.354) .217
TMT diff	-.032	6.485 (9.309) .489	.209 (.354) .557	-1.628 (9.380) .864	2.547 (2.171) .246

Tabelle 11.12: Multiple lineare Regression der Unterschiede in der Aufmerksamkeitsfunktion. Abkürzungen: AL MD ton = Alertness Median tonisch (= ohne Warnton); AL MD phas = Alertness Median phasisch (= mit Warnton); KW = Kennwert (phasische Alertness); GA MD aud = Geteilte Aufmerksamkeit Median auditiv; GA MD vis = Geteilte Aufmerksamkeit Median visuell; GN MD = Go/Nogo Median; D2 KL = d2-Test Konzentrationsleistung; TMT-A = Trail-Making-Test Teil A, TMT-A time = Trail-Making-Test Zeit; TMT ratio = Trail-Making-Test Ratio (A:B x 100); TMT diff = Trail-Making-Test Differenz (B-A x 100). Multiple lineare Regression mit Zielvariable «Differenz der Prä- minus Post-Messung» kontrolliert nach Gruppenzugehörigkeit (Patientengruppe vs. Kontrollgruppe), Alter, Geschlecht und Bildungsstatus. Alle Rohwerte wurden für die Berechnung in Prozentränge umgewandelt.

11.2.5 Kognitive Leistungen der Patienten bei der Nachuntersuchung

Die bisher durchgeführten Analysen basierten auf dem Modell der multiplen linearen Regression. In diesem Kapitel sollen nun die Veränderungswerte bei der Nachuntersuchung nach 6 Monaten mittels «Repeated measures» ANOVA mit den drei Messzeitpunkten (Prä-, Post- und Katamnesemessung) ermittelt werden. Für die Berechnung der p-Werte wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt.

GEDÄCHTNIS	$R^2(\text{adj.})$	PRÄDIKTOREN			
		Gruppe	Alter	Geschlecht	Bildung
		B (SE B) p-Wert	B (SE B) p-Wert	B (SE B) p-Wert	B (SE B) p-Wert
Zahlenspanne vorwärts					
ZSV (korr.)	.030	-6.701 (4.702) .160	.347 (.185) .067	.596 (4.699) .900	-.800 (1.116) .477
Blockspanne vorwärts					
BSV	.163	17.063 (8.000) .038*	.508 (.304) .101	-5.056 (8.062) .533	4.970 (1.866) .010**
RCFT					
RCFT delayed recall	.001	-.123 (9.385) .990	.415 (.357) .250	-6.872 (9.458) .471	-3.180 (2.189) .152
RCFT recognition	.012	6.384 (8.849) .474	.559 (.336) .102	-.909 (8.917) .919	-1.595 (2.064) .443
VLMT					
VLMT Dg1	-.066	-4.120 (8.524) .631	.029 (.324) .929	4.123 (8.590) .633	.246 (1.988) .902
VLMT Dg1-3	-.049	-.853 (1.315) .520	.023 (.050) .651	-.346 (1.326) .795	.196 (.307) .525
VLMT Dg4	-.016	6.813 (6.845) .324	.205 (.260) .434	-2.417 (6.898) .727	1.784 (1.597) .269
VLMT Dg3-4	-.041	-.865 (8.950) .923	-.067 (.340) .844	-10.632 (9.019) .244	-1.842 (2.088) .382

Tabelle 11.13: Multiple lineare Regression der Unterschiede in der Gedächtnisfunktion. Abkürzungen: ZSV = Zahlenspanne vorwärts; BSV = Blockspanne vorwärts; RCFT delayed recall = Rey Complex Figure Test verzögerte Erinnerung; RCFT recognition = Rey Complex Figure Test Wiedererkennung; VLMT Dg1 = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest erster Durchgang (= Supraspanne); VLMT Dg1-3 = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest erster bis dritter Durchgang (= Lernleistung); VLMT Dg 4 = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest vierter Durchgang (= Abrufleistung); VLMT Dg3-4 = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest Lernleistung minus Abrufleistung. Multiple lineare Regression für die Gedächtnisfunktion mit Zielvariable «Differenz der Prä- minus Post-Messung» kontrolliert nach Gruppenzugehörigkeit (Patientengruppe vs. Kontrollgruppe), Alter, Geschlecht und Bildungsstatus. Alle Rohwerte wurden für die Berechnung in Prozentränge umgewandelt, ausser bei der Variable «VLMT Dg1-3» für die keine Normierung vorhanden war und die daher als Rohwert in die Berechnung integriert wurde.

EXEKUTIVFUNKTION	R^2 (adj.)	PRÄDIKTOREN			
		Gruppe	Alter	Geschlecht	Bildung
		B (SE B) p-Wert	B (SE B) p-Wert	B (SE B) p-Wert	B (SE B) p-Wert
Zahlenspanne rückwärts					
ZSR	-.012	4.232 (7.413) .571	-.436 (.282) .128	-5.160 (7.470) .493	-1.371 (1.729) .431
Blockspanne rückwärts					
BSR	-.053	-6.349 (8.339) .450	.244 (.317) .446	-2.215 (8.403) .793	-.276 (1.945) .888
RWT-S-Wörter					
RWT S	.023	1.938 (6.563) .769	.466 (.249) .067	-1.068 (6.614) .872	-1.573 (1.531) .309
RWT-GR-Wörter					
RWT GR	.070	-7.258 (6.243) .250	.585 (.237) .017	1.903 (6.291) .763	-1.602 (1.456) .276
TMT-B					
TMT-B	0.19	6.795 (6.105) .271	.342 (.232) .146	-.208 (6.152) .973	1.981 (1.424) .190
Fünf-Punkte-Test					
FPT UD	0.29	-.277 (1.688) .870	.122 (.064) .062	1.498 (1.701) .382	-.342 (.394) .389

Tabelle 11.14: Multiple lineare Regression der Unterschiede in der Exekutivfunktion. Abkürzungen: ZSR = Zahlenspanne rückwärts; BSR = Blockspanne rückwärts; RWT S = Regensburger Wortflüssigkeitstest S-Wörter; RWT GR = Regensburger Wortflüssigkeitstest GR-Wörter; TMT-B = Trail-Making-Test Teil B; FPT UD = Fünf-Punkte-Test Anzahl verschiedene Figuren (unique designs). Multiple lineare Regression für die Gedächtnisfunktion mit Zielvariable «Differenz der Prä- minus Post-Messung» kontrolliert nach Gruppenzugehörigkeit (Patientengruppe vs. Kontrollgruppe), Alter, Geschlecht und Bildungsstatus. Alle Rohwerte der Testvariablen wurden für die Berechnung in Prozentränge umgewandelt, ausser bei der Variable «Anzahl verschiedene Figuren (unique designs)» des Fünf-Punkte-Tests für die keine Normierung vorhanden war und die daher als Rohwert in die Berechnung integriert wurden.

Die Anzahl Patienten, die vollständige Messwerte zu allen drei Zeitpunkten hatten, lag bei $n = 11$. Tabelle 11.15 Seite 170 stellt die Ergebnisse der «Repeated measures» ANOVA für die Aufmerksamkeitsfunktionen, Tabelle 11.16 Seite 170 diejenigen für die Gedächtnisfunktionen und Tabelle 11.17 Seite 171 diejenigen für die Exekutivfunktionen dar. Aus den Tabellen können ebenfalls die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) abgelesen werden. Im folgenden Abschnitt sollen die signifikanten Ergebnisse für diese drei kognitiven Bereiche einzeln aufgeführt werden.

Aufmerksamkeit: In den kognitiven Bereichen der Informationsverarbeitung und Aufmerksamkeitsfunktion wurden keine signifikanten Ergebnisse gefunden.

Gedächtnis: In den Gedächtnisfunktionen waren die Messwerte der *verzögerten Erinnerung* des *Rey Complex Figure Tests* (RCFT) (.022) signifikant. Ebenfalls wurden die *Supraspanne* (Dg1) (VLMT) ($p = .001$) und die *Lernleistung* (Dg1 – Dg3) ($p = 0.02$) des *Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests* signifikant (siehe Tabelle 11.16 Seite 170). Die geschätzten Randmittel über die Zeit lassen auf eine kontinuierliche Verbesserung sowohl beim *RCFT* als auch beim *VLMT Dg1* und *VLMT Dg2 – Dg3* schliessen.

Exekutivfunktion: In Tabelle 11.17 der Exekutivfunktionen Seite 171 wurden sowohl die Generierung von «G» und «R» Wörter in abwechselnder Reihenfolge des *Regensburger Wortflüssigkeitstests* (RWT-GR-Wörter) ($p = .018$) als auch die Anzahl verschieden reproduzierter Figuren des *Fünf-Punkte-Tests* (FTP UD) ($p = .017$) signifikant. Die geschätzten Randmittel über die Zeit lassen auch hier auf eine kontinuierliche Verbesserung sowohl beim *Regensburger Wortflüssigkeitstest* (GR-Wörter) als auch beim *Fünf-Punkte-Test* (UD) schliessen.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass es auch in der Nachuntersuchung in mehreren Tests (Gedächtnisfunktion: VLMT Dg1, VLMT Dg1-3; Exekutivfunktion: RWT GR, FPT UD) zu einer kontinuierlichen Leistungsverbesserung kam. In einem kognitiven Test der Gedächtnisfunktion (RCFT verzögerte Erinnerung) kam es zwischen der Post-Messung und der Katamnese zu einer Verschlechterung, jedoch war das Ergebnis dennoch besser als zum Zeitpunkt der Prä-Messung. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist aber Vorsicht geboten, da die Stichprobe bei allen drei Messzeitpunkten (prä, post und Katamnese) sehr klein war und wir bei dem Katamnese-Zeitpunkt keine gesunde Kontrollgruppe mehr für einen Vergleich hinzuziehen konnten. Damit waren der Lern- und Therapieeffekt nicht mehr klar voneinander zu unterscheiden.

AUFMERKSAMKEIT	PATIENTEN			
	ANOVA	M (\pm SD)		
	p-Wert	Prä	Post	Follow-up
TAP-Alertness				
AL MD ton	.493	31.27 (\pm 21.42)	37.82 (\pm 24.73)	34.45 (\pm 21.30)
AL MD phas	.313	33.09 (\pm 21.84)	36.09 (\pm 21.73)	29.00 (\pm 11.72)
KW	.628	48.27 (\pm 26.10)	42.36 (\pm 25.56)	40.20 (\pm 24.96)
TAP-Geteilte Aufm.				
GA MD aud	.949	56.36 (\pm 28.19)	56.73 (\pm 39.55)	58.27 (\pm 32.61)
GA MD vis	.781	58.10 (\pm 27.98)	57.80 (\pm 27.10)	61.70 (\pm 29.73)
TAP-Go/Nogo				
GN MD	.063	41.27 (\pm 30.48)	53.82 (\pm 33.97)	52.45 (\pm 33.64)
d2-Test				
D2 KL	.189	56.45 (\pm 30.16)	63.55 (\pm 27.68)	53.18 (\pm 29.91)
TMT-A				
TMT-A time	.081	34.09 (\pm 18.41)	47.27 (\pm 25.63)	53.27 (\pm 27.29)
TMT ratio	.476	51.09 (\pm 31.21)	45.45 (\pm 33.23)	37.64 (\pm 26.00)
TMT diff	.431	44.55 (\pm 35.81)	51.09 (\pm 32.76)	38.00 (\pm 30.56)

Tabelle 11.15: Repeated measures ANOVA der Aufmerksamkeitsfunktion über die drei Messzeitpunkte mit Greenhouse-Geisser-Korrektur sowie deskriptiven Daten (Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD)) der Prä-, Post- und Follow-up-Prozentränge

GEDÄCHTNIS	PATIENTEN			
	ANOVA	M (\pm SD)		
	p-Wert	Prä	Post	Follow-up
Zahlenspanne vorwärts				
ZSV	.580	25.82 (\pm 20.78)	32.91 (\pm 31.68)	31.00 (\pm 29.96)
Blockspanne vorwärts				
BSV	.757	48.55 (\pm 33.58)	45.91 (\pm 22.27)	53.82 (\pm 33.61)
RCFT				
RCFT delayed recall	.022*	30.36 (\pm 29.07)	65.55 (\pm 28.21)	36.73 (\pm 38.08)
RCFT recognition	.204	30.18 (\pm 24.75)	47.55 (\pm 39.16)	27.27 (\pm 31.60)
VLMT				
VLMT Dg1	.001**	55.45 (\pm 29.53)	84.36 (\pm 14.35)	90.18 (\pm 6.10)
VLMT Dg1-3	.002**	30.73 (\pm 5.73)	34.82 (\pm 5.47)	36.45 (\pm 4.76)
VLMT Dg4	.582	52.64 (\pm 28.66)	59.55 (\pm 22.41)	58.64 (\pm 20.14)
VLMT Dg3-4	.380	45.82 (\pm 27.70)	60.09 (\pm 27.24)	51.82 (\pm 21.01)

Tabelle 11.16: Repeated measures ANOVA der Gedächtnisfunktion über die drei Messzeitpunkte mit Greenhouse-Geisser-Korrektur sowie deskriptiven Daten (Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD)) der Prä-, Post- und Follow-up-Prozentränge

EXEKUTIVFUNKTION	PATIENTEN			
	ANOVA	M (\pm SD)		
	p-Wert	Prä	Post	Follow-up
Zahlenspanne rückwärts				
ZSR	.108	31.36 (\pm 33.43)	46.55 (\pm 32.85)	50.09 (\pm 33.80)
Blockspanne rückwärts				
BSR	.128	51.64 (\pm 26.70)	69.09 (\pm 28.01)	52.64 (\pm 32.90)
RWT-S-Wörter				
RWT S	.278	28.64 (\pm 23.93)	37.09 (\pm 25.58)	35.36 (\pm 33.41)
RWT-GR-Wörter				
RWT GR	.018*	20.91 (\pm 15.29)	27.55 (\pm 13.82)	37.73 (\pm 24.86)
TMT-B				
TMT-B	.852	40.45 (\pm 34.86)	44.91 (\pm 36.39)	43.45 (\pm 35.99)
Fünf-Punkte-Test				
FPT UD	.017*	28.45 (\pm 10.53)	33.09 (\pm 7.66)	37.55 (\pm 9.43)

Tabelle 11.17: Repeated measures ANOVA der Exekutivfunktion über die drei Messzeitpunkte mit Greenhouse-Geisser-Korrektur sowie deskriptiven Daten (Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD)) der Prä-, Post- und Follow-up-Prozentränge

12 Diskussion der neuropsychologischen Untersuchung

Ziel dieser Teilstudie war eine neuropsychologische Charakterisierung von depressiven Patienten in der akuten Phase der Depression und im weiteren Verlauf. Die Art und das Ausmass kognitiver Beeinträchtigungen und die Bedeutung für den weiteren Verlauf wurden analysiert. In Anlehnung an die aktuelle Forschungsliteratur auf diesem Gebiet (Reppermund, 2007a; Reppermund et al., 2009) wird davon ausgegangen, dass depressive Patienten in allen untersuchten Bereichen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und der exekutiven Funktionen beeinträchtigte Leistungen zeigen, sowohl in der akuten Phase als auch nach einer Besserung der Symptome bei der Entlassung. Der Aufbau des Studiendesigns erlaubte es uns, die Patienten bei der Einweisung, nach sechswöchiger antidepressiver Therapie und einem halben Jahr zu vergleichen. Die Gewinnung derartiger kognitiver Verlaufsdaten bei depressiven Patienten liefert wichtige Informationen bezüglich klinischem Ansprechen, Rückfall und Verlauf der Erkrankung. Der Vergleich der Patientenstichprobe ($n = 37$) mit einer Gruppe gesunder Kontrollprobanden ($n = 21$) erlaubte es uns, den Übungs- oder Lerneffekt, der bei solchen neuropsychologischen Testungen üblich ist, zu kontrollieren.

12.1 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung sollen nun im folgenden Abschnitt zusammengefasst und unter Bezugnahme auf die in Kapitel 9 Seite 136 genannten Hypothesen kritisch diskutiert werden.

Erste Fragestellung

Die erste Fragestellung zielte darauf, die Unterschiede in den kognitiven Leistungen zwischen beiden Gruppen bei der Aufnahme zu überprüfen (s Kapitel 11.2.3 Seite 156). Wurden die Variablen Alter, Geschlecht und Bildung kontrolliert, so zeigte die statistische Analyse erwartungsgemäss, dass die Patienten in der akuten Phase der Depression signifikante kognitive Beeinträchtigungen aufwiesen. Diese Defizite betrafen die Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen. In den Gedächtnisfunktionen liessen sich mittels der verwendeten kognitiven Tests keine Unterschiede zwischen den Gruppen zum Aufnahmezeitpunkt erkennen. In der Aufmerksamkeitsfunktion war die Leistung der Patienten bezüglich dem *d2-Test* und dem *Trail-Making-Test Teil A* (Zeitkomponente) schlechter als diejenige der gesunden Kontrollprobanden. In den Exekutivfunktionen waren der *Trail-Making-Test Teil B* und der *Fünf-Punkte-Test* bei den Patienten signifikant schlechter.

Die erste Hypothese, welche bei den Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe in allen kognitiven Bereichen eine kognitive Beeinträchtigung beim Aufnahmezeitpunkt postulierte, konnte teilweise bestätigt werden. Für die Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion konnte die Alternativhypothese H_1 angenommen werden. Für die Gedächtnisfunktion wurde die Nullhypothese H_0 beibehalten.

Der *Trail-Making-Test Teil A* misst die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Eine Verlangsamung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit ist ein Ausdruck einer Störung der Aufmerksamkeit. Da die Aufmerksamkeit auch eine Grundlage für weitere Funktionen (z. B. Gedächtnisleistung) darstellt, ist

sie als basale Grösse bei verschiedenen Erkrankungen betroffen. Im *d2-Test* wird die selektive Aufmerksamkeit unter hohem Zeitdruck gemessen. Da mit diesem Verfahren erfasst wird, ob der Patient relevante Stimuli schnell und ununterbrochen selektieren und irrelevante Reize abschirmen kann, wird eine Konzentrationsleistung überprüft, die sich in Antrieb und Kontrolle manifestiert. Der *Trail-Making-Test Teil B* misst die kognitive Flexibilität und die geteilte Aufmerksamkeit (s. Kapitel 10.2 Seite 139). Auch der *Fünf-Punkte-Test* misst die figurale Flüssigkeit und somit die exekutiven Funktionen.

Zweite Fragestellung

Im Zentrum der zweiten Fragestellung stand die Untersuchung der kognitiven Leistung bei der Entlassung. Gemäss dieser Hypothese sollte analysiert werden, ob sich die beiden Gruppen in der Post-Messung voneinander unterscheiden, d. h. ob zum Entlassungszeitpunkt nach etwa sechs Wochen eventuell residuale Defizite weiterbestehen. Dabei ist zu beachten, dass aufgrund der statistischen Analyse mittels multipler linearer Regression, in der die Differenzen beider Gruppen miteinander verglichen wurden, ein allfälliger Übungseffekt bereinigt werden konnte. Die Berechnungen wurden wiederum nach Alter, Geschlecht und Bildung kontrolliert. Auffallend ist hier, dass die Patientengruppe bei der Post-Messung im selben Test wie an der Prä-Messung, nämlich beim *Trail-Making-Test Teil A* signifikant schlechtere Ergebnisse erbrachten. Somit konnte die Alternativhypothese H_1 bezüglich Aufmerksamkeitsfunktion nicht bestätigt werden. Hingegen waren in den Exekutiven Funktionen beim Post-Zeitpunkt keine Beeinträchtigungen mehr zu verzeichnen, was auf eine Besserung in diesem insbesondere für depressive Patienten wichtige kognitiven Bereich hinweist. Für die Exekutivfunktion konnte demzufolge die Alternativhypothese H_1 bestätigt werden. Bemerkenswert ist ebenfalls der Befund, dass sich die Patienten nach der Therapie in den Gedächtnisfunktionen, d. h. im Test der visuellen Gedächtnisspanne vorwärts (*Blockspanne vorwärts*, BSV) verschlechtert haben. In den Gedächtnisfunktionen waren nämlich zum Aufnahmezeitpunkt keine kognitiven Auffälligkeiten zu verzeichnen gewesen. Die *Blockspanne vorwärts* betrifft v. a. das nichtsprachlich-visuelle Kurzzeitgedächtnis, das eine Rolle bei der Raumwahrnehmung spielt.

Die zweite Hypothese, gemäss welcher in allen kognitiven Bereichen nach sechs-wöchiger Behandlung mit Antidepressiva signifikante Leistungsverbesserungen zu erwarten sind, konnte teilweise bestätigt werden. Für die Exekutivfunktion konnte die Alternativhypothese H_1 angenommen werden.

Diese zweite Fragestellung ist m. E. sehr interessant, zeigt sie doch, dass nach einer psychiatrisch-stationären Behandlung von sechs Wochen mit antidepressiver Therapie die kognitiven Symptome im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe weiterbestehen können. In unserer Untersuchung war dies v. a. in der Aufmerksamkeitsfunktion (*Trail-Making-Test Teil A*) der Fall. Dies lässt vermuten, dass dieselbe kognitive Beeinträchtigung in der Aufmerksamkeitsfunktion bei depressiven Patienten nach sechs Wochen bei der Entlassung weiterbesteht. Darüber hinaus wurde insbesondere auch das nichtsprachlich-visuelle Kurzzeitgedächtnis gemessen mit dem Test *Blockspanne vorwärts* bei den depressiven Patienten im Verlauf der Untersuchung signifikant schlechter. Im Kurzzeitgedächtnis werden Informationen für einige Sekunden gespeichert, wobei die Kapazität für aufgenommene und gerade benutzte Informationen gering und begrenzt ist. Die Bearbeitung der Informationen findet im Arbeitsgedächtnis statt, bei dem es sich um eine Verbindungsstelle zwischen Gedächtnis und komplexeren geistigen Operationen handelt. Beeinträchtigungen im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis lassen Funktionsdefizite im rechten parietalen Assoziationskortex schliessen. Im Gegensatz dazu waren in den exekutiven Funktionen nach sechs Wochen keine Symptome mehr zu beobachten. Dies legt den Schluss nahe, dass die Behandlung einen positiven Einfluss auf die exekutiven Funktionen depressiver Patienten hatte. Die

zum Prä-Zeitpunkt signifikanten exekutiven Auffälligkeiten waren nach der Behandlung nicht mehr vorhanden. Diese Beobachtungen führen uns zur nächsten Fragestellung.

Dritte Fragestellung

Die dritte Fragestellung befasst sich mit den exekutiven Funktionen, die bei depressiven Patienten oft beeinträchtigt sind. In unserer Untersuchung konnte diese in der Literatur oft zitierte Beobachtung für die akute Phase der Depression zum Aufnahmezeitpunkt bestätigt werden. Allerdings liessen sich diese kognitiven Auffälligkeiten – wie bereits erwähnt – zum Post-Zeitpunkt nicht mehr beobachten. Dies lässt vermuten, dass es diesbezüglich zu einer Besserung im Verlaufe der stationären Behandlung kam. Im Gegensatz zu den kognitiven Defiziten der Aufmerksamkeitsfunktion, die weiterbestehen, kann in den exekutiven Funktionen eine Besserung festgestellt werden.

Die dritte Hypothese, die grössere Leistungseinbussen depressiver Patienten bei Aufgaben mit hohen exekutiven Anforderungen vermutet, kann nur für die akute Phase der Depression bestätigt und die Alternativhypothese H_1 angenommen werden. Für die Post-Messung muss die Nullhypothese H_0 beibehalten werden.

Vierte Fragestellung

Im Zentrum der vierten Fragestellung stand die Katamnese-Untersuchung nach einem halben Jahr. In dieser Nachuntersuchung wurden nur die Leistungen der depressiven Patienten erfasst. Ebenfalls ist darauf hinzuweisen, dass die Stichprobe mit $n = 11$ Patienten sehr klein war. Mittels statistischer Verfahren («Repeated measures» ANOVA) wurde analysiert, wie sich die kognitive Leistung über die drei Messzeitpunkte (Prä, Post und Katamnese) verhalten. In dieser Nachuntersuchung waren bezüglich der Aufmerksamkeitsfunktion keine signifikanten Defizite mehr zu beobachten. Dagegen zeigte sich über den Verlauf von sechs Monaten bei den Aufgaben des verbalen deklarativen episodischen Gedächtnisses (VLMT Dg1, VLMT Dg1-3) und den Aufgaben der exekutiven Funktionen (RWT GR, FTP UD) eine signifikante Besserung über die Zeit. Diese Aufgaben entsprechen dem ersten Durchgang des *Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests* (VLMT Dg1), was die Supraspanne misst sowie dem 1. bis 3. Durchgang desselben Tests (VLMT Dg1-3), welche die Lernleistung erfasst. Auch die Generierung von Wörtern, mit den Anfangsbuchstaben «G» und «R» in abwechselnder Reihenfolge des *Regensburger Wortflüssigkeitstests* (RWT GR) wurde signifikant besser. Dieser Test mass die lexikalische Flexibilität und das divergente Denken. Schliesslich liess sich auch eine Verbesserung bezüglich der Einzelfiguren (*Unique designs*) des *Fünf-Punkte-Tests* (FTP UD) beobachten. Für den *Fünf-Punkte-Test* wird kognitive Flexibilität benötigt, sowie die Flexibilität, sich Neues auszudenken, ohne sich zu wiederholen. Da für den Vergleich der Daten keine Kontrollgruppe zur Verfügung stand, können Übungseffekte in diesen Aufgaben nicht ausgeschlossen werden. Lediglich bei der verzögerten Erinnerung der *Rey-Figur* (RCFT) waren die Ergebnisse der Nachuntersuchung schlechter als in der Post-Messung, aber dennoch besser als in der Prä-Messung. Mangels sicherem Ausschluss des Lerneffektes in diesen Aufgaben müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Die vierte Hypothese, welche eine Verbesserung des kognitiven Status nach einem halben Jahr postulierte, kann bestätigt und die Alternativhypothese H_1 angenommen werden.

12.2 Schlussfolgerungen und Ausblick

Kognitive Defizite stellen ein wesentliches Merkmal der Depression bei vielen Patienten dar und sind in vielen kognitiven Bereichen nachweisbar. Im Einklang mit der bestehenden Literatur konnten in unserer Untersuchung signifikante Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktionen während der akuten Phase der Depression gefunden werden. Darüber hinaus liefern unsere Ergebnisse Hinweise dafür, dass kognitive Defizite unter einer sechswöchigen antidepressiven Therapie unabhängig von der Remission der psychopathologischen Symptome insbesondere in den Aufmerksamkeitsfunktionen residual weiterbestehen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen, dass für die Beurteilung der Genesung depressiver Erkrankungen, die alleinige Erfassung und Behandlung der psychopathologischen Symptomatik nicht ausreicht. Da die kognitiven Störungen persistieren können und die Patienten sowohl in alltagsrelevanten als auch in beruflichen Aktivitäten zum Teil deutlich eingeschränkt bleiben können und Erfolgserlebnisse ausbleiben, kann dies wiederum zu einem Rezidiv der Depression führen. Neben der Relevanz neuropsychologischer Diagnostik stellt sich demzufolge die Frage nach neuropsychologischer Rehabilitation bei Patienten mit affektiven Störungen. In Verbindung mit der medikamentösen Therapie könnten neuropsychologische Rehabilitationsmassnahmen zur Rezidivprophylaxe bei Depressionen beitragen. Für die Zukunft sind demnach längsschnittliche Studien, die ein Training beeinträchtigter kognitiver Funktionen beinhalten, wünschenswert. So könnten Zusammenhänge zwischen affektiven Störungen und neuropsychologischen Auffälligkeiten besser erforscht werden. Weitere Verlaufsstudien wie die unsere, die neben ausführlichen neuropsychologischen Untersuchungen und detaillierten psychopathologischen Charakterisierungen (Stufenplanstudie), auch neurobiologische Messungen (genetische Untersuchung) einbeziehen, sind für die Zukunft wünschenswert. Eine neuropsychologische Charakterisierung im Verlauf sowie detaillierte psychopathologische und neurobiologische Untersuchungen stellen eine Grundlage für die individuelle Therapieoptimierung dar und sind für die Zukunft als «Standard» wünschenswert.

Teil IV

Ein Blick in die Zukunft

13 Zukünftige Beiträge für eine optimierte Depressionsbehandlung

Fortschritte in der algorithmusgesteuerten Depressionsbehandlung sind zu erwarten vom verbesserten Einsatz der bekannten Therapieoptionen (z. B. Medikamentenkombinationen, Augmentationsverfahren) wie auch von Erkenntnissen über neuartige, pathobiochemisch begründete Therapieansätze (Rupprecht, Baghai & Möller, 2004) und ihrer evidenzbasierten Einbeziehung in die Stufenbehandlung. Darüber hinaus haben psychotherapeutische Verfahren in den vorliegenden Schemata erst randständige Bedeutung. Psychologische Therapien könnten m. E. ebenfalls in Stufenpläne integriert werden. Wie gegenwärtig für pharmakologische Therapien könnten m. E. eines Tages auch Algorithmen für die psychologischen Therapien entwickelt werden. Die Frage nach dem Stellenwert der Psychotherapie wie auch von anderen «experimentellen» Verfahren wie z. B. TMS¹ oder VNS² in effizienten Gesamtstrategien eröffnet der Therapiefor schung ein ebenso weites Feld wie spezielle Erfordernisse, die u. a. aus der Art der affektiven Störung (z. B. unipolar/bipolar), psychischen und somatischen Begleitkrankheiten, Geschlecht und Lebensalter resultieren können.

Zum anderen ändert auch die mehr oder weniger stringente Einhaltung eines Algorithmus nichts an dem bedauernswerten Umstand, dass die somatische Behandlung von Depressionen nach wie vor «blind» geschieht, solange ihre – wie man vermuten darf – unterschiedlichen pathophysiologischen Entstehungsmechanismen nicht im Detail bekannt sind bzw. sich dem Nachweis (neurochemisch, durch bildgebende Verfahren) entziehen, und solange, im Gegensatz zu anderen medizinischen Bereichen (etwa der antimikrobiellen Therapie), verlässliche Prädiktoren für das Ansprechen auf das eine oder andere Medikament fehlen. Die therapeutischen Bemühungen werden durch das Vorgehen nach einem Algorithmus methodisch optimiert, wenngleich der «Advocatus diaboli» einwenden könnte, beim Treatment as usual regiere zwar (weitgehend) der Zufall, beim algorithmusgesteuerten Vorgehen aber (möglicherweise) der Irrtum. Aus diesem Grund ist eine kontinuierliche Anpassung der Algorithmusvorgaben an den aktuellen Stand der Forschung wissenschaftlicher Evidenz unverzichtbar.

Bereits heute zeigt sich aber ein klarer Trend in die Richtung einer personalisierten Medizin. Therapiealgorithmen müssen diesem Trend nicht entgegenstehen, denn sie sind auch stets in einer Weiterentwicklung begriffen. Es wird sich in Zukunft zeigen, wie die Genotypisierung von Nonrespondern zu einem «Tailoring» algorithmusgestützter Therapiesysteme beitragen kann. Die Befunde der Grundlagenforschung sprechen für eine individuelle massgeschneiderte Therapie. In Zukunft wird es sich mit Psychopharmaka vielleicht so verhalten wie beim Medikament «Warfarin», einer Substanz, die vor allem zur Blutverdünnung eingesetzt wird und bei der die Dosierung je nach Genvariante des Patienten höher oder tiefer gehalten werden muss. Die *Food and Drug Administration* (FDA) sprach Gentest als Entscheidungshilfe für die Warfarin-Dosierung aus. Dies ist ein bemerkenswertes Beispiel für eine massgeschneiderte Medizin. Denn auch bei Depressionen gibt es kein Einheitsmedikament. Bei jedem wirkt das Antidepressivum anders und jeder zeigt andere Nebenwirkungen. Es ist ein Irrtum alle Men-

¹ Die transkranielle Magnetstimulation, kurz TMS, ist eine nicht-invasive Technologie, bei der mit Hilfe starker Magnetfelder Bereiche des Gehirns sowohl stimuliert als auch gehemmt werden können.

² Der Vagusnervstimulator ist eine Möglichkeit der Behandlung von Depressionen. Dazu wird im Brustbereich ein Stimulationsgerät implantiert, das über eine Elektrode meist mit dem linken N. vagus verbunden ist. Über regelmäßige Stimulation dieses Hirnnerves (meist alle 5 Minuten über 30 Sekunden) wird die Wirkung erzielt.

schen, die an einer Depression leiden, so zu betrachten und zu behandeln, als sei ihre Erkrankung eine kollektive Normabweichung. Schliesslich ist jeder Mensch auch ein Unikat, in seinem Aussehen und Persönlichkeit einzigartig. Durch die Krankheit verschwindet diese Individualität nicht. Jeder der an einer Depression erkrankt, trägt auch höchst persönliche Merkmale. Hier wird ein Schwachpunkt von Leitlinien und Algorithmen ersichtlich, denn Therapierichtlinien orientieren sich primär an statistischen Durchschnittswerten, die im Einzelfall nicht von Bedeutung sein müssen. Besonders von der pharmazeutischen Industrie ist die Idee entsprungen, es müsse bei einer bestimmten Diagnose eine Art Einheitsmedikament geben, um den von diesen entwickelten Wirkstoff einer möglichst grossen Patientenzahl verschreiben zu lassen. Dies kann bei komplexen Erkrankungen wie der Depression nicht der Fall sein. Es gibt demzufolge kein Einheitsmedikament, bei dem lediglich die Dosierung angepasst werden muss. Die Pharmaindustrie hielt sich bis heute aus dem Thema «Medikament nach Mass» oder «Personalisierte Medizin» zurück, denn dies würde ihr Monopol gefährden. Aufkommende neue Erkenntnis der Wissenschaft, wie z. B. der Entdeckung des FKBP5-Polymorphismus³, der es erlaubt vorherzusagen, ob ein Patient auf ein beliebiges Antidepressivum gut ansprechen wird oder nicht, werden uns einer personalisierten Medizin näher bringen. Auch Craig Venter, der Entzifferer des menschlichen Genoms, setzt sich für eine personalisierte statt rassenbasierte⁴ Medizin ein. Nachdem er sein Erbgut Base für Base mit dem von James Watson, dem Mitentdecker der Doppelhelix der DNA, verglich, kommt er zum Schluss, dass die rassenbasierte Medizin keinen Sinn macht. Denn falls – wie Pauline Ng des Craig Venter Institutes herausfand – James Watson jemals an Depression erkrankt, sollten die Medikamente hoch dosiert werden; Craig Venter dagegen käme mit wesentlich geringeren Dosen aus (Ng, Zhao, Levy, Strausperg & Venter, 2008). Den Unterschied macht CYP2D6, ein Gen, das beim Stoffwechsel mitspielt und bei Watson in einer anderen Version vorliegt als bei Venter. Beide Wissenschaftler sind weiss, und doch unterscheiden sich manche ihrer Gene dermassen, dass sie auf dasselbe Medikament unterschiedlich reagieren würden.⁵ Bei dieser Individualisierung müssen wir uns nicht nur an der höchst persönlichen genetischen Ausstattung orientieren, sondern auch den sich über das Leben hinweg ständig ereignenden Anpassungen unseres Organismus Rechnung tragen. Dem Philosoph Heraklit wird zugeschrieben, das Sein mit einem Fluss verglichen zu haben, indem er feststellte: «Alles fliesst und nichts bleibt; es gibt nur ein ewiges Werden und Wandeln». Dies gilt in unserem speziellen Fall auch für die Therapie von komplexen Erkrankungen wie der Depression. Denn ein Antidepressivum, das vor einigen Jahren einmal bei einem Patienten gewirkt hat, mag bei einer akuten neuen Krankheitsepisode nicht mehr den gewünschten Effekt zeigen. Sein Genom hat sich nicht verändert, wohl aber die Genregulation. Der Patient ist älter geworden, und viele neue Anpassungsmechanismen haben das Funktionieren seiner Nervenzellen verändert. Infolgedessen müssen in der aktuellen Depressionsphase dieses Patienten andere Mechanismen durch Therapien angestossen werden als noch bei seiner letzten Depression. Obwohl die Symptome gleich bleiben mögen, haben sich die biochemischen Mechanismen verändert. Hier würde der Patient eine andere Medikamentenkombination benötigen, aber alle bislang zur Verfügung stehenden Medikamente unterscheiden sich in ihrem Hauptmechanismus nicht stark voneinander. Sie sind alle von der Monoaminhypothese abgeleitet, unterstützen also die Effekte von Botenstoffen wie z. B. Serotonin. Lediglich ihr Abbau durch Stoffwechselvorgänge und ihre Nebenwirkungen können variieren. Wir haben also nicht viele grundsätzlich voneinander unterscheidbare Therapiemöglichkeiten. Besonders bei älteren Menschen erkennt man wie schwierig die Therapie wird. Je mehr depressive Episoden eine Person durchleiden musste, desto grösser ist ihr Risiko, therapieresistent, d. h. chronisch krank zu werden. Die Gene haben sich auch hier nicht verändert, wohlgermerkt aber die Genregulation. Untersucht man nämlich alle 20'000 bis 25'000 Gene unserer Erbsubstanz auf vorhandene Genvariationen, stellt man

³ Siehe auch: <http://www.wissenschaft-online.de/artikel/766003>.

⁴ Die Idee, dass Menschen gleicher ethnischer Abstammung ungefähr denselben Genpool haben.

⁵ Aus: <http://www.wissenschaft-online.de/artikel/965531>.

fest, dass unzählige solcher Polymorphismen ins Geschehen der Therapie mit Antidepressiva eingreifen. Sowohl diese Veränderung in vielen einzelnen Genen als auch ihre Wechselwirkung untereinander kann ins Therapiegeschehen eingreifen. Solche Veränderungen lassen sich auch in den Abschnitten der sog. «Junk-DNA» beobachten.⁶ Denn auch diese Abschnitte sind direkt oder indirekt an der Regulation von Genen beteiligt und enthalten den Bauplan für Eiweissmoleküle, die in einer noch unbekannten Weise eine Rolle dafür spielen, ob ein Patient auf ein Medikament anspricht oder nicht. In der Grundlagenforschung wird die Entwicklung von Biomarkern unser Wissen über die Depressionsbehandlung mit Antidepressiva bereichern. Hieraus wird man erkennen können, welche Gene nach einer Antidepressivabehandlung aktiviert oder stillgelegt worden sind. Der nächste Schritt wird die Erforschung auf Proteinebene sein. Aus dieser relativ neuen Forschungsrichtung der Proteomik könnten wichtige neue Biomarker entdeckt werden. Erste Erfolge konnten im Mausmodell bereits gemacht werden (Ditzen et al., in press). Die Untersuchung des Proteoms erweist sich aber im Vergleich zum Genom angesichts der unüberschaubaren Menge an Proteinen, die sich ständig in ihrer Konzentration verändern, als äusserst schwierig.

Fest steht, dass Depressionen in Zukunft sogar noch häufiger als heute Menschen in allen Ländern und allen Kulturen treffen werden. Dies hat mit der Rolle der äusseren Einwirkungen, vor allem von Stressoren, zu tun, die zunehmen, während die genetischen Risikofaktoren gleich bleiben. Die Auslösefunktion von Stress für die Entstehung von Depression bei denjenigen Menschen, die dafür eine genetische Disposition haben, darf als wissenschaftlich gesichert angesehen werden. Da unsere Gesundheit und unser Gehirn viel kompensieren können, lässt sich eine anbahnende Depression u. U. nicht sofort erkennen, obwohl die krank machenden Mechanismen schon lange in Gang gesetzt worden sind. Daher benötigen wir Gentests und Biomarkern als Frühwarnsysteme dieser Erkrankung. Hierdurch wird man sich von der «Reparaturmedizin» in die Zukunftsmedizin begeben, die bereits mit einer Therapie beginnen wird, um den Krankheitsausbruch zu verhindern. Ich möchte diese Abhandlung mit den Worten von Stanley Jackson schliessen, der scharfsinnig am Ende seiner Geschichte der Depression schreibt:

«Wie objektiv auch immer wir in Bezug auf die Depression oder eine bestimmte depressive Person werden, wie sorgfältig es uns auch gelingt, die neurophysiologischen und neurochemischen Faktoren bei klinischen Depressionen zu identifizieren, so gibt uns die Depression eines anderen Menschen – sei sie als klinisch oder anders definiert – letzten Endes doch immer wieder den Blick frei auf einen Mitmenschen, der auch Bedürfnisse hat, der etwas über persönliche Verluste weiss, der Enttäuschungen und Versagen kennt, der auch weiss, was es heisst, traurig und niedergeschlagen zu sein, und der mit Erschütterungen auf einen solchen leidvollen Zustand zu reagieren in der Lage ist. Die Auseinandersetzung mit solchem Leid führt uns direkt zum eigentlichen Kern des Menschseins (Jackson, 1986).»⁷

⁶ Die «Junk-DNA» wurde erst vor Kurzem entdeckt. Diese Abschnitte, in denen keine Gene vorkommen und sich auch keine Genregulatoren finden lassen, sind nicht bedeutungslos. Die Evolution hätte sie ansonsten nicht aufrechterhalten. Bis deren Funktion aber entschlüsselt ist, wird es noch lange dauern. Siehe zu diesem Thema auch das Essay von Gottfried Schatz «Jenseits der Gene: Wie uns der Informationsreichtum der Erbsubstanz Freiheit schenkt» (Schatz, 2008).

⁷ Zit. nach Wolpert, 2008.

Literaturverzeichnis

- Aaronson, N. K., Acquadro, C., Alonso, J., Apolone, G., Bucquet, D., Bullinger, M. et al. (1992). International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Quality of Life Research*, 1, 349-351.
- Ackenheil, M., Stotz, G., Dietz-Bauer, R. & Vossen, A. (1999). *Mini International Neuropsychiatric Interview - German Version 5.0.0*. München: Psychiatrische Universitätsklinik München.
- Adli, M., Baethge, C., Heinz, A., Langlitz, N. & Bauer, M. (2005a). Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255 (6), 387-400.
- Adli, M., Bauer, M. & Rush, A. J. (2006). Algorithms and collaborative care systems for depression: Are they effective and why? *Biological Psychiatry*, 59, 1029-1038.
- Adli, M., Berghöfer, A., Linden, M., Helmchen, H., Müller-Oerlinghausen, B., Mackert, A. et al. (2002). Effectiveness and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen algorithm for inpatients with depressive disorders: Results of a 2-year observational algorithm study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63 (9), 782-790.
- Adli, M., Hollinde, D. L., Stamm, T., Wiethoff, K., Tsahuridu, M., Kirchheiner, J. et al. (2007). Response to lithium augmentation in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta-50T/C single nucleotide polymorphism. *Biological Psychiatry*, 62 (11), 1295-1302.
- Adli, M., Rush, A. J., Möller, H.-J. & Bauer, M. (2003). Algorithms for optimizing the treatment of depression: Making the right decision at the right time. *Pharmacopsychiatry*, 36 (Suppl 3), S222-S229.
- Adli, M., Wiethoff, K., Baghai, T. C. & Bauer, M. (2005). Algorithmusgestützte Behandlung stationärer Patienten: Das Berliner Algorithmusprojekt. In M. Bauer, A. Berghöfer & M. Adli (Hrsg.), *Akute und therapieresistente Depressionen: Pharmakotherapie - Psychotherapie - Innovationen* (2. vollst. überarb. u. erw. Aufl., S. 477-487). Heidelberg: Springer.
- Ajdacic-Gross, V., Lauber, C., Baumgartner, M., Malti, T. & Rössler, W. (in press). In-patient suicide: A 13-year assessment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*.
- Ajdacic-Gross, V., Weiss, M. G., Ring, M., Hepp, U., Bopp, M., Gutzwiller, F. et al. (2008). Methods of suicide: International suicide patterns derived from the WHO mortality database. *Bulletin of the World Health Organisation*, 86 (9), 726-732.
- Alexopoulos, G. S. (2001). New concepts for prevention and treatment of late-life depression. *American Journal of Psychiatry*, 158, 835-838.
- Alexopoulos, G. S., Katz, I. R., Bruce, M. L., Heo, M., Ten Have, T., Raue, P. et al. (2005). Remission in depressed geriatric primary care patients: A report from the PROSPECT study. *American Journal of Psychiatry*, 162 (4), 718-724.
- Alexopoulos, G. S., Kiosses, D. N., Klimstra, S., Kalayam, B. & Bruce, M. L. (2002). Clinical presentation of the depression-executive dysfunction syndrome of late life. *American*

- Journal of Psychiatry*, 10 (1), 98-106.
- Altman, D. G. & Dore, C. J. (1990). Randomisation and baseline comparison in clinical trials. *The Lancet*, 335 (8682), 149-153.
- Altman, D. G., Schulz, K. F., Moher, D., Egger, M., Davidoff, F., Elbourne, D. et al. (2001). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and Elaboration. *Annals of Internal Medicine*, 134 (8), 663-694.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington, DC: Autor.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed, text revision)*. Washington, DC: Autor.
- American Psychological Association. (2001). *Publication manual of the American Psychological Association (5th ed.)*. Washington, DC: Autor.
- Anda, R., Williamson, D. & Jones, D. (1993). Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology*, 4, 285-294.
- Angelucci, F., Mathé, A. A. & Aloe, L. (2004). Neurotrophic factors and CNS disorders: Findings in rodent models of depression and schizophrenia. *Progress in Brain Research*, 146, 151-165.
- Angst, J. (1987a). Epidemiologie der affektiven Psychosen. In K. P. Kisker (Hrsg.), *Psychiatrie der Gegenwart (Bd. 5), Affektive Psychosen (3., neu gestaltete Aufl.)*. Berlin: Springer.
- Angst, J. (1987b). Begriff der affektiven Erkrankungen. In K. P. Kisker (Hrsg.), *Psychiatrie der Gegenwart (Bd. 5), Affektive Psychosen (3., neu gestaltete Aufl.)*. Berlin: Springer.
- Angst, J., Gamma, A., Neuenschwander, M., Ajdacic-Gross, V., Eich, D., Rössler, W. et al. (2005). Prevalence of mental disorders in the Zurich Cohort Study: A twenty year prospective study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 14 (2), 68-76.
- Angst, J., Merikangas, K. R., Scheidegger, P. & Wicki, W. (1990). Recurrent brief depression: A new subtype of affective disorder. *Journal of Affective Disorder*, 19, 87-98.
- Angst, J., Sellaro, R., Strassen, H. H. & Gamma, A. (2005). Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: Results of a long-term prospective study of hospital admission. *Journal of Affective Disorders*, 84, 149-157.
- Appelhof, B. C., Huyser, J., Verweij, M., Brouwer, J. P., Dyck, R. van, Fliers, E. et al. (2006). Glucocorticoids and relapse of major depression dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in relation to relapse of major depression. *Biological Psychiatry*, 59 (8), 696-701.
- Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMDP). (2007). *Das AMDP-System. Manual zur Dokumentation psychischer Befunde*. Göttingen: Hogrefe.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O. & Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test*. Göttingen: Hogrefe.
- Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K. W. Spence & J. T. Spence (Hrsg.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Bd. 2, S. 89-195). New York: Academic Press.
- Austin, J. T. & Vancouver, J. B. (1996). Goal construct in psychology: Structure, process, and content. *Psychological Bulletin*, 120, 338-375.
- Austin, M. P., Mitchell, P. & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry*, 178, 200-206.

- Austin, M. P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Parker, G., Hickie, I., Brodaty, H. et al. (1999). Cognitive function in depression: A distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychological Medicine*, 29 (1), 73-85.
- Badamgarav, E., Wingarten, S. R., Henning, J. M., Knight, K., Hasselblad, V., Gano, A. J. et al. (2003). Effectiveness of disease management programs in depression: A systematic review. *American Journal of Psychiatry*, 160 (12), 2080-2090.
- Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. A. Bower (Hrsg.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Bd. 8, S. 47-90). New York: Academic Press.
- Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R. & Marshall, M. B. (2004). The Hamilton depression rating scale: Has the gold standard become a lead weight? *American Journal of Psychiatry*, 161 (12), 2163-2177.
- Bandelow, B. (1997). *Panik- und Agoraphobieskala (PAS)*. Göttingen: Hogrefe.
- Bandelow, B., Broocks, A., Pekrun, G., George, A., Meyer, T., Pralle, L. et al. (2000). The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P and A) in a controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 33, 174-181.
- Bandelow, B., Brunner, E., Broocks, A., Beinroth, D., Hajak, G., Pralle, L. et al. (1998). The use of the Panic and Agoraphobia Scale in a clinical trial. *Psychiatry Research*, 77, 43-49.
- Barden, N., Harvey, M., Gagné, B., Shink, E., Tremblay, M., Raymond, C. et al. (2006). Analysis of single nucleotide polymorphisms in genes in the chromosome 12Q24.31 region points to P2RX7 as a susceptibility gene to bipolar affective disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, 141B (4), 374-382.
- Bauer, M. (2005b). Leitlinien und Therapiealgorithmen in der Behandlung depressiver Störungen. *Psychopharmakotherapie*, 12 (Suppl 13), 18-23.
- Bauer, M., Adli, M., Baethge, C., Berghöfer, A., Sasse, J., Heinz, A. et al. (2003). Lithium augmentation therapy in refractory depression: Clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48 (7), 440-448.
- Bauer, M., Berghöfer, A. & Adli, M. (2005a). *Akute und therapieresistente Depressionen: Pharmakotherapie - Psychotherapie - Innovationen* (2. vollst. überarb. u. erw. Aufl.). Berlin: Springer.
- Bauer, M., Pfennig, A., Linden, M., Smolka, M. N., Neu, P. & Adli, M. (2009). Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: A randomized, controlled study of inpatients with depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29 (4), 327-333.
- Beblo, T. & Herrmann, M. (2000). Neuropsychologische Defizite bei depressiven Störungen. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 68, 1-11.
- Beblo, T. & Lautenbacher, S. (2006). Neuropsychologie der Depression. In H. Flor, S. Gauggel, S. Lautenbacher, H. Niemann & A. Thöne-Otto (Hrsg.), *Fortschritte der Neuropsychologie* (Bd. 6). Göttingen: Hogrefe.
- Beblo, T., Macek, C., Brinkers, I., Hartje, W. & Klaver, P. (2004). A new approach in clinical neuropsychology to the assessment of spatial working memory: The block suppression test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 105-114.
- Bech, P. & Rafaelsen, O. J. (1986). The melancholia scale: Development, consistency, validity and utility. In N. Sartorius & T. A. Ban (Hrsg.), *Assessment of depression*. Berlin: Springer.

- Beck, A. T. (1976). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York: International University Press.
- Beck, A. T. (1991). Cognitive therapy: A 30-year retrospective. *American Psychologist*, 46, 368-375.
- Beck, A. T., Rush, J. A., Shaw, B. F. & Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guildford Press.
- Beck, A. T. & Steer, R. A. (1987). *Manual for the Beck Depression Inventory*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Belmaker, R. H. & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*, 358, 55-68.
- Berger, M. (2008). Affektive Erkrankungen. In *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie* (2. Aufl.). München: Urban und Fischer.
- Berton, O. & Nestler, E. J. (2006). New approaches to antidepressant drug discovery: Beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 137-151.
- Billings, A. G. & Moos, R. H. (1984). Chronic and nonchronic unipolar depression. The differential role of environmental stressors and resources. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 172 (2), 65-75.
- Binder, E. B., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, G. M., Ising, M., Pütz, B. et al. (2004). Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature Genetics*, 36, 1319-1325.
- Birkenhäger, T. K., van den Broek, W. W., Moleman, P. & Bruijn, J. A. (2006). Outcome of a 4-step treatment algorithm for depressed inpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67 (8), 1266-1271.
- Bland, R. C. (1997). Epidemiology of affective disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*, 42, 367-377.
- Blazer, D. G. (2000). Psychiatry and the oldest old. *American Journal of Psychiatry*, 157 (12), 1912-1914.
- Bondolfi, G., Aubry, J. M., Golaz, J., Gex-Fabry, M., Gervasoni, N. & Bertschy, G. (2006). A stepwise drug treatment algorithm to obtain complete remission in depression: A Geneva study. *Swiss Medical Weekly*, 136 (5-6), 78-85.
- Bondy, B. (2008). *Wenn die Depression das Herz bricht. Seelische Störungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen*. München: C.H. Beck.
- Bortz, J. (2005). *Statistik - Für Human- und Sozialwissenschaftler* (6. Aufl.). Berlin: Springer.
- Bowlby, J. (2006). *Bindung und Verlust (Band 3): Verlust, Trauer und Depression*. München: Ernst Reinhardt.
- Brähler, E., Schumacher, J. & Strauss, B. (2003). Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie (Band 1). In E. Brähler & B. Strauss (Hrsg.), *Diagnostik für Klinik und Praxis* (2. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Brickenkamp, R. (2002). *Test d2. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test* (9., überarb. u. neu normierte Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Brink, T. L., Yesavage, J. A., Lum, O., Heersema, P. H., Adey, M. & Rose, T. S. (1982). Screening tests for geriatric depression. *Clinical Gerontologist*, 1, 37-43.

- Bruss, G. S., Gruenberg, A. M., Goldstein, R. D. & Barber, J. P. (1994). Hamilton Anxiety Rating Scale Interview Guide: Joint interview and test-retest methods for interrater reliability. *Psychiatry Research*, 53, 191-202.
- Bschor, T., Baethge, C., Adli, M., Lewitzka, U., Eichmann, U. & Bauer, M. (2003). Hypothalamic-pituitary-thyroid system activity during lithium augmentation therapy in patients with unipolar major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 28 (3), 210-216.
- Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). *Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand - Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Casacalenda, N., Perry, J. C. & Looper, K. (2002). Remission in major depressive disorder: A comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *American Journal of Psychiatry*, 159 (8), 1354-1360.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H. et al. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.
- Cervilla, J. A., Molina, E., Rivera, M., Torres-Gonzalez, F., Bellon, J. A., Moreno, B. et al. (2007). The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotype: Evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort. *Molecular Psychiatry*, 12, 748-755.
- Chen, B., Dowlathshahi, D., MacQueen, G. M., Wang, J. F. & Young, L. T. (2001). Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological Psychiatry*, 46, 1181-1191.
- Christopher, G. & MacDonald, J. (2005). The impact of clinical depression on working memory. *Cognitive Neuropsychiatry*, 10 (5), 379-399.
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R. et al. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373 (9665), 746-758.
- Clark, D. A., Beck, A. T. & Alford, B. A. (1999). *Scientific foundations of cognitive theory and therapy of depression*. New York: Wiley.
- Cohen, R., Lohr, I., Paul, R. & Boland, R. (2001). Impairments of attention and effort among patients with major depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13, 385-395.
- Collegium Internationale Psychiatriae Sclavaru (CIPS). (2005). Hamilton Depression Scale (HAMD). In G. Weyer, Collegium Internationale Psychiatriae Sclavaru (Hrsg.), *Internationale Skalen für Psychiatrie* (5. Aufl., S. 261-268). Göttingen: Beltz-Test.
- Craddock, N. & Forty, L. (2006). Genetics of affective (mood) disorders. *European Journal of Human Genetics*, 14, 660-668.
- Crismon, M. L., Trivedi, M. H., Pigott, T. A., Rush, A. J., Hirschfeld, R. M., Kahn, D. A. et al. (1999). The Texas Medication Algorithm Project: Report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (3), 142-156.
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W. & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 46-56.

- Davidson, G. R., Neale, J. M. & Hautzinger, M. (2007). *Klinische Psychologie* (6., neu übers. u. vollst. überarb. Aufl.). Göttingen: Beltz.
- Davidson, J. R. I. & Bose, A. (2005). Safety and efficacy of escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66 (11), 1441-1446.
- Davidson, R. J. (2000). Affective style, psychopathology, and resilience: Brain mechanism and plasticity. *American Psychologist*, 55, 1196-1214.
- Davidson, R. J. & Meltzer-Brody, S. E. (1999). The underrecognition and undertreatment of depression: What is the breadth and depth of the problem? *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (Suppl 7), 4-9.
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B. & Putman, K. (2002). Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology*, 53, 545-574.
- de Kloet, E. R., Joëls, M. & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6 (6), 463-475.
- Delago, P. L. (2000). Depression: The case for a monoamine deficiency. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61 (Suppl), 7-11.
- Demling, J. H. (2004). *Therapieresistente Depressionen* (1. Aufl.). Bremen: Uni-Med.
- Derogatis, L. (1976). *SCL-90 (Revised Version) Manual-1*. Baltimore, MD: John Hopkins University School of Medicine.
- DeRubeis, R. J., Gelfand, L. A., Tang, T. Z. & Simons, A. D. (1999). Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: Mega-analysis of four randomized comparisons. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1007-1013.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). (2000). Behandlungsleitlinien Affektiver Erkrankungen. In Autor (Hrsg.), *Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie (Band 5)*. Darmstadt: Steinkopff.
- Deutsche Gesellschaft für Psychologie. (2007). *Richtlinien zur Manuskriptgestaltung* (3., überarb. u. erw. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Diehl, J. M. & Arbinger, R. (2001). *Einführung in die Inferenzstatistik* (3., korr. Aufl.). Eschborn: Klotz.
- Dietzfelbinger, T., Möller, H.-J., Steinmeier, E. M. & Fimmers, R. (1995). Elektrokrampftherapie als ultima ratio bei Antidepressiva-Nonrespondern. In H.-J. Möller (Hrsg.), *Therapieresistenz unter Antidepressiva-Behandlung* (S. 176-185). Berlin: Springer.
- Diller, H. (1962). *Hippokrates: Schriften. Die Anfänge der Abendländischen Medizin*. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt Taschenbuch Verlag.
- Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M. (2005). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F)* (5. Aufl.). Bern: Huber.
- Ditzen, C., Varadarajulu, J., Cziberer, L., Gonik, M., Targosz, B. S., Hambsch, B. et al. (in press). Proteomic-based genotyping in a mouse model of trait anxiety exposes disease-relevant pathways. *Molecular Psychiatry*.
- Diwivedi, Y., Rizavi, H. S., Conley, R. R., Roberts, R. C., Tamminga, C. A. & Pandey, G. N. (2003). Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Archives of General Psychiatry*, 60, 804-815.
- Dombrowski, A. Y., Mulsant, B. H., Haskett, R. F., Prudic, J., Begley, A. E. & Sackheim, H. A. (2005). Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major

- depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66 (8), 1043-1049.
- Dowrick, C. (2004). *Beyond Depression: A new approach to understanding and management*. Oxford: Oxford University Press.
- Drevets, W. C. (1998). Functional neuroimaging studies of depression: The anatomy of melancholia. *Annual Review of Medicine*, 49, 341-361.
- Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 249-249.
- Dunkin, J. J., Leuchter, A., Cook, I. A., Kasl-Godley, J. E., Abrams, M. & Rosenberg-Thompson, S. (2000). Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. *Journal of Affective Disorder*, 60 (1), 13-23.
- Eichenbaum, H. (2002). *Cognitive Neuroscience of memory: An introduction*. New York: Oxford University Press.
- Elkin, I. (1994). The NIMH treatment of depression collaborative research program: Where we began and where we are. In A. E. Bergin & S. L. Garfield (Hrsg.), *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change (4th ed.)* (S. 114-139). New York: Wiley.
- Elkin, I., Shea, M. T., Watkins, J. T., Imber, S. D., Sotsky, S. M., Collins, J. F. et al. (1989). National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program: General effectiveness of treatment. *Archives of General Psychiatry*, 46 (11), 971-982; discussion 983.
- Fähndrich, E. & Stieglitz, R.-D. (2007). *Leitfaden zur Erfassung des psychopathologischen Befundes. Halbstrukturiertes Interview anhand des AMDP-Systems (3., überarb. Aufl.)*. Göttingen: Hogrefe.
- Fahrenberg, J., Myrtek, M., Schumacher, J. & Brähler, E. (2000). *Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ). Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Fahy, S. & Lawlor, B. A. (2001). Lithium use in octogenarians. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 1000-1003.
- Faltermaier-Temizel, M., Laakmann, G., Baghai, T. C. & Kuhn, K. (1997). Prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg beim depressiven Syndrom. *Nervenarzt*, 68, 62-66.
- Farmer, A., Elkin, A. & McGuffin, P. (2007). The genetics of bipolar affective disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, 8-12.
- Fava, M. (2003a). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53 (8), 649-659.
- Fava, M., Rush, A. J., Alpert, J. E., Balasubramani, G. K., Wisniewski, S. R., Carmin, C. N. et al. (2008). Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 165 (3), 342-351.
- Fava, M., Rush, A. J., Trivedi, M. H., Nierenberg, A. A., Thase, M. E., Sackheim, H. A. et al. (2003b). Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatric Clinics of North America*, 26 (2), 457-494.
- Fawcett, J., Stein, D. J. & Jobson, K. O. (1999). *Textbook of treatment algorithms in psychopharmacology*. Chichester: Wiley.
- Ferring, D. & Filipp, S.-H. (1996). Messung des Selbstwertgefühls: Befunde zur Reliabilität, Validität und Stabilität der Rosenberg-Skala. *Diagnostica*, 42, 284-292.
- Flashar, H. (1966). *Melancholie und Melancholiker in den medizinischen Theorien der Antike (1. Aufl.)*. Berlin: Walter de Gruyter.

- Fossati, P., Ergis, A. M. & Allilaire, J. F. (2002). Executive functioning in unipolar depression: A review. *Encéphale*, 28 (2), 97-107.
- Frank, E., Prien, R. F., Jarrett, R. B., Keller, M. B., Kupfer, D. J., Lavori, P. W. et al. (1991). Conceptualisation and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 48 (9), 851-855.
- Franke, G. (1995). *SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis - Deutsche Version - Manual*. Göttingen: Beltz-Test.
- Frasure-Smith, N. & Lesperance, F. (2006a). Recent evidence linking coronary heart disease and depression. *Canadian Journal of Psychiatry*, 51, 730-737.
- Frasure-Smith, N. & Lesperance, F. (2006b). Depression and coronary artery disease. *Herz*, 31 (Suppl 3), 64-68.
- Frasure-Smith, N. & Lesperance, F. (2008). Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Archives of General Psychiatry*, 65, 62-71.
- Frasure-Smith, N., Lesperance, F. & Talajic, M. (1993). Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *Journal of the American Medical Association JAMA*, 270, 1819-1825.
- Fröhlich, W. D. (1997). *Wörterbuch zur Psychologie*. Augsburg: Bechtermünz Verlag.
- Fuchs, E., Czéh, B., Kole, M. H. P., Michaelis, T. & Lucassen, P. J. (2004). Alterations of neuroplasticity in depression: The hippocampus and beyond. *European Neuropsychopharmacology*, 14 (Suppl 5), 481-490.
- Fydrich, T., Geyer, M., Hessel, A., Sommer, G. & Brähler, E. (1999). Fragebogen zur Sozialen Unterstützung (F-SozU): Normierung an einer repräsentativen Stichprobe. *Diagnostica*, 45, 212-216.
- Fydrich, T., Sommer, G. & Brähler, E. (2007). *Fragebogen zur Sozialen Unterstützung (F-SozU)*. Göttingen: Hogrefe.
- Fydrich, T., Sommer, G., Menzel, U. & Höll, B. (1987). Fragebogen zur sozialen Unterstützung (Kurzform: SOZU-K-22). *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 16, 434-436.
- Gallati, D. (2003). *Metaanalyse über die Erfolgsmessung in Vergleichsstudien von Depressionsbehandlungen*. Unveröffentlichte Diplomarbeit, Institut für Psychologie, Universität Bern, Bern.
- Gasser, T. & Seifert, B. (2003). *Grundbegriffe der Biostatistik. Manuskript der Abteilung für Biostatistik* (2. Aufl.). Universität Zürich.
- Gauggel, S. & Birkner, B. (1999). Validität und Reliabilität einer deutschen Version der Geriatrischen Depressionsskala. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 28, 18-27.
- Gaynes, B. N., Wisniewski, S. R., Rush, A. J., Spencer, D., Trivedi, M. H. & Fava, M. (2008). The STAR*D study: Treating depression in the real world. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 75 (1), 57-66.
- Gebhardt, R., Pietzcker, A., Strauss, A., Stoekel, M., Langer, C. & Freudenthal, A. (1983). Skalenbildung im AMDP-System. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 233, 223-245.
- George, M. S. & Sackheim, H. A. (2008). Brain stimulation, revolutions, and the shifting time domain of depression. *Biological Psychiatry*, 64 (6), 449-454.

- Glassman, A. H. (2007b). Depression and cardiovascular comorbidity. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9, 9-17.
- Glassman, A. H. & Bigger, J. T. (2007a). Antidepressant in coronary heart disease: SSRIs reduce depression, but do they save lives? *Journal of the American Medical Association JAMA*, 297 (4), 411-412.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Circuitry of the primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In *Handbook of physiology* (S. 373-418). Baltimore, MD: Williams and Wilkins.
- Goldstein, H. (2002). *Multilevel statistical models* (3. Aufl.). Oxford: Oxford University Press.
- Goldstein, M. M. (2006). Depression - An independent risk factor for cardiovascular disease. *Journal of the American Academy of Physicians' Assistants JAAPA*, 19, 40-42, 44, 46.
- Grawe, K. (1998). *Psychologische Therapie*. Göttingen: Hogrefe.
- Grawe, K. (2004). *Neuropsychotherapie*. Göttingen: Hogrefe.
- Grawe, K. & Baltensperger, C. (1998). Figurationsanalyse - Ein Konzept und Computerprogramm für die Prozess- und Ergebnisevaluation in der Therapiepraxis. In A.-R. Laireiter & H. Vogel (Hrsg.), *Qualitätssicherung in der Psychotherapie und psychosozialen Versorgung* (S. 179-207). Tübingen: DGVT.
- Grawe, K. & Baltensperger, C. (2005). *Figurationsanalyse (Version 3.0). Handbuch*. Zürich: Klaus Grawe Erben.
- Grawe, K., Donati, R. & Bernauer, F. (1994). *Psychotherapie im Wandel - Von der Konfession zur Profession*. Göttingen: Hogrefe.
- Greenberg, L. S. (2002). *Emotion focused therapy: Coaching clients to work through their feelings*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Greenberg, L. S. & Watson, J. C. (1998). Experimental therapy of depression: Differential effects of client-centered relationship conditions and process experimental interventions. *Psychotherapy Research*, 8, 210-224.
- Greenberg, L. S. & Watson, J. C. (2005). *Emotion-focused therapy for depression (1. ed.)*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Grosse Holtforth, M. & Grawe, K. (2003b). Der Inkongruenzfragebogen (INK) - Ein Instrument zur Analyse motivationaler Inkongruenz. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 32 (4), 315-323.
- Grosse Holtforth, M. & Grawe, K. (2000). Fragebogen zur Analyse Motivationaler Schemata (FAMOS). *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 29 (3), 170-179.
- Grosse Holtforth, M. & Grawe, K. (2002). *FAMOS Fragebogen zur Analyse Motivationaler Schemata. Manual*. Göttingen: Hogrefe.
- Grosse Holtforth, M., Grawe, K. & Tamcan, Ö. (2003a). *Inkongruenzfragebogen. Manual*. Göttingen: Hogrefe.
- Gualtieri, C. T., Johnson, L. G. & Benedict, K. B. (2006). Neurocognition in depression: Patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 18 (2), 217-225.
- Haag, C., Paadberg, F. & Möller, H.-J. (1997). Transkranielle Magnetstimulation (TMS) - Ein Diagnostikum aus der Neurologie als Therapeutikum in der Psychiatrie? *Nervenarzt*, 68, 274-278.
- Hafner, S., Baghai, T. C., Eser, D., Schüler, C., Rupprecht, R., Bondy, B. et al. (2008). C-reactive protein is associated with polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme

- gene in major depressed patients. *Journal of Psychiatric Research*, 42, 163-165.
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50-55.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6, 278-296.
- Hamilton, M. (1976). Hamilton Anxiety Scale. In W. Guy (Hrsg.), *Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville, Maryland: NIMH-ECDEU.
- Hariri, A. R., Drabant, E. M., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Mattay, V. S., Egan, M. F. et al. (2005). A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry*, 62 (2), 146-152.
- Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, P., Calabrese, P., Deisinger, K. & Kessler, J. (2000). *Wechsler-Gedächtnistest - Revidierte Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale*. Bern: Hans Huber.
- Harvey, P. O., Le Bastard, G., Pochon, J. B., Levy, R., Allilaire, J. F., Dubois, B. et al. (2004). Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, 38 (6), 567-576.
- Haug, H.-J. & Stieglitz, R.-D. (1997). *Das AMDP-System in der klinischen Anwendung und Forschung*. Göttingen: Hogrefe.
- Hautzinger, M. (1998). Depression. In D. Schulte, K. Grawe, K. Hahlweg & D. Vaitl (Hrsg.), *Fortschritte der Psychotherapie: Manuale für die Praxis (Bd. 4)*. Göttingen: Hogrefe.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1994). *Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch*. Bern: Huber.
- Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C. (2006). *BDI II - Beck Depressions-Inventar - Manual*. Frankfurt am Main: Harcourt Test Services.
- Hautzinger, M. & Meyer, T. D. (2002). Diagnostik affektiver Störungen (Bd. 3). In F. Petermann & H. Holling (Hrsg.), *Kompendium Psychologischer Diagnostik*. Göttingen: Hogrefe.
- Hawley, C. J., Gale, T. M. & Sivakuraman, T. (2002). Defining remission by cut off score on the MADRS: Selecting the optimal values. *Journal of Affective Disorders*, 72, 177-184.
- Head, L. & Dening, T. (1998). Lithium in the over-65s: Who is taking it and who is monitoring it? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 164-171.
- Hedlund, J. L. & Viewig, B. W. (1979). The Hamilton rating scale for depression: A comprehensive review. *Journal of Operational Psychiatry*, 10, 149-165.
- Heim, C., Plotsky, P. M. & Nemeroff, C. B. (2004). Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology*, 29 (4), 641-648.
- Hell, D. (2007). *Welchen Sinn macht Depression? Ein integrativer Ansatz*. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt Taschenbuch Verlag.
- Helle, M., Auckenthaler, A. & Kleiber, D. (1999). Psychosoziale und psychotherapeutische Versorgung in der hausärztlichen Praxis. *Verhaltenstherapie und psychosoziale Praxis*, 31 (3), 423-434.
- Helmchen, H. (1979). Current trends of research on antidepressive treatment and prophylaxis. *Comprehensive Psychiatry*, 20, 201-214.

- Helmchen, H. (1995). Gestuftes Vorgehen bei Resistenz gegen Antidepressiva-Therapie. In H.-J. Möller (Hrsg.), *Therapieresistenz unter Antidepressiva-Behandlung*. Heidelberg: Springer.
- Helmchen, H. (2005). Das Arzt-Patient-Verhältnis: Zwischen Individualisierung und Standardisierung. Ein erfahrungsbegründeter Ermessensspielraum des Arztes muss offen gehalten werden. *Deutsches Ärzteblatt*, 105 (13), 1-13.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. (2001). *VLMT - Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest - Manual*. Göttingen: Beltz-Test.
- Hollon, S. D., DeRubeis, R. J., Evans, M. D., Wiemer, M. J., Garvey, M. J., Grove, W. M. et al. (1992). Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: Singly and in combination. *Archives of General Psychiatry*, 49, 774-781.
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23 (5), 477-501.
- Holsboer, F. (2008). Zukunftsstrategien für die Entdeckung neuer Antidepressiva. In F. Holsboer, G. Gründer & O. Benkert (Hrsg.), *Handbuch der Psychopharmakotherapie* (S. 126-145). Heidelberg: Springer.
- Holsboer, F. (2009). *Biologie für die Seele: Mein Weg zur personalisierten Medizin*. München: C.H. Beck.
- Horowitz, L., Strauss, B. & Kordy, H. (2000). *Inventar zur Erfassung Interpersonaler Probleme (IIP-D)*. Handanweisung (2. Aufl.). Weinheim: Beltz Test.
- Hüsler, J. & Zimmermann, H. (2006). *Statistische Prinzipien für medizinische Projekte* (4., vollst. überarb. u. erw. Aufl.). Bern: Hans Huber.
- Irwin, M. & Gillin, J. C. (1987). Impaired natural killer cell activity among depressed patients. *Psychiatry Research*, 20, 191-182.
- Irwin, M., Patterson, T., Smith, T. L., Caldwell, C., Brown, S. A., Gillin, J. C. et al. (1990). Reduction of immune function in life stress and depression. *Biological Psychiatry*, 27, 22-30.
- Ising, M., Depping, A.-M., Siebertz, A., Lucae, S., Unschuld, P. G., Kloiber, S. et al. (2008). Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *European Journal of Neuroscience*, 28 (2), 389-398.
- Ising, M., Künzel, H. E., Binder, E. B., Nickel, T., Modell, S. & Holsboer, F. (2005). The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Progress In Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29 (6), 1085-1093.
- Ivemeyer, D. & Zerfass, R. (2006). *Demenzttests in der Praxis* (2., akt. u. erw. Aufl.). München: Urban und Fischer.
- Jackson, S. W. (1986). *Melancholia and depression: From Hippocratic time to modern times*. New Haven: Yale University Press.
- Jacobi, F., Rosi, S., Faravelli, C., Goodwin, R. D., Arbabzadeh-Bouchez, S. & Lépine, J.-P. (2005). The epidemiology of mood disorders. In E. Griez, C. Faravelli & J. Zohar (Hrsg.), *Mood disorders* (S. 3-34). London: Wiley.
- Jäger, M., Sobocki, P. & Rössler, W. (2008). Cost of disorders of the brain in Switzerland. *Swiss Medical Weekly*, 138 (1-2), 4-11.
- Joffe, R., Sokolov, S. & Streiner, D. (1996). Antidepressant treatment of depression: A meta-analysis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 41, 613-616.

- Jorm, A. F., Korten, A. E., Jacomb, P. A., Christensen, H. & Henderson, S. (1999). Attitudes towards people with a mental disorder: A survey of the Australian public and health professionals. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 33 (1), 77-83.
- Josefson, D. (2002). US task force recommends screening for depression. *British Medical Journal*, 321, 1293.
- Joukamaa, M., Heliövaara, M., Knekt, P., Aromaa, A., Raitasalo, R. & Lehtinen, V. (2001). Mental disorders and cause-specific mortality. *British Journal of Psychiatry*, 179, 498-502.
- Judd, L. L. (2001). Major depressive disorder: Longitudinal symptomatic structure, relapse and recovery. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104 (2), 81-83.
- Judd, L. L. & Akiskal, H. S. (2000). Delineating the longitudinal structure of depressive illness: Beyond clinical subtypes and duration thresholds. *Pharmacopsychiatry*, 33 (1), 3-7.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S. & Paulus, M. P. (1997). The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 45 (1-2), 5-17.
- Kahn, A., Brodhead, A. E., Kolts, R. L. & Brown, W. A. (2005). Severity of depressive symptoms and response to antidepressants and placebo in antidepressant trials. *Journal of Psychiatric Research*, 39 (2), 145-150.
- Kasper, S., Möller, H.-J. & Müller-Spahn, F. (2003). *Depression. Diagnose und Pharmakotherapie* (2. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme.
- Katon, W., Von Korff, M., Lin, E., Walker, E., Simon, G. E., Bush, T. et al. (1995). Collaborative management to achieve treatment guidelines: Impact on depression in primary care. *Journal of the American Medical Association JAMA*, 273 (13), 1026-1031.
- Kaufman, J., Yang, B. Z., Douglas-Palumberi, H., Houshyar, S., Lipschitz, D., Krystal, J. H. et al. (2004). Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 17316-17321.
- Keck, M. E. (2001). Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides*, 22 (5), 835-44.
- Keck, M. E. (2008a). Vom Stress zur Depression und zurück - ein Teufelskreis: Entstehung und therapeutische Konzepte. *Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 3, 1-6.
- Keck, M. E. & Landgraf, R. (2008b). Neurotransmitter und Modulatoren: Peptide. In *Handbuch der Psychopharmakotherapie* (S. 176-189). Heidelberg: Springer.
- Keitner, G. I., Miller, I. W., Ryan, C. E., Epstein, N. B. & Bishop, D. S. (1989). Compounded depression and family functioning during the acute episode and at 6-month follow up. *Comprehensive Psychiatry*, 30, 512-521.
- Kellam, S. G. (1990). Developmental epidemiological framework for family research on depression and aggression. In G. R. Patterson (Hrsg.), *Depression and aggression in family interaction*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Keller, M. B. (1994). Depression: A long-term illness. *British Journal of Psychiatry*, 165 (Suppl. 26), 9-15.
- Keller, M. B., McCullough, J. P., Klein, D. N., Arnow, B., Dunner, D. L., Gelenberg, A. J. et al. (2000). A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *New England Journal of Medicine*, 342, 1462-1470.

- Kiecolt-Glaser, J. K., Marucha, P. T., Malarkey, W. B., Mercado, A. M. & Glaser, R. (1995). Slowing of wound healing by psychological stress. *The Lancet*, 346 (8984), 1194-1196.
- Kiecolt-Glaser, J. K., McGuire, L., Robles, T. F. & Glaser, R. (2002). Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: Back to the future. *Psychosomatic Medicine*, 64 (1), 15-28.
- Kielholz, P. (1986). Treatment for therapy-resistant depression. *Psychopathology*, 19 (Suppl 2), 194-200.
- Kiesler, D. J. (1983). The 1982 interpersonal circle: A taxonomy for complementarity in human transactions. *Psychological Review*, 90, 185-214.
- Kirchheiner, J., Sasse, J. & Brockmüller, J. (2005). Responseprädiktoren durch Genotypisierung. In *Akute und therapieresistente Depressionen: Pharmakotherapie - Psychotherapie - Innovationen* (S. 569-588). Heidelberg: Springer.
- Klerman, G. K., Weissman, M. M., Rounsaville, B. J. & Chevron, E. S. (1984). *Interpersonal psychotherapy of depression*. New York: Basic Books.
- Klibansky, R., Panofsky, E. & Saxl, F. (2006). *Saturn und Melancholie: Studien zur Geschichte der Naturphilosophie und Medizin, der Religion und der Kunst* (6. Aufl.). Frankfurt am Main: Suhrkamp.
- Kocsis, J. H., Rush, A. J., Markowitz, J. C., Borian, F. E., Dunner, D. L., Koran, L. M. et al. (2003). Continuation treatment of chronic depression: A comparison of nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, and their combination. *Psychopharmacological Bulletin*, 37 (4), 73-87.
- Kraepelin, E. (1913). *Psychiatrie*. Leipzig: Barth.
- Kreienbrock, L. & Schach, S. (1997). *Epidemiologische Methoden*. Stuttgart: Fischer Verlag.
- Kriebel, R., Paar, G. H., Schmitz-Buhl, S. M. & Raatz, U. (2001). Veränderungsmessung mit dem Veränderungsfragebogen (VEV): Entwicklung einer Kurzform und deren Anwendung in der Psychosomatischen Rehabilitation. *Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation*, 53, 20-32.
- Kühner, C. (2003). Gender differences in unipolar depression: An update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 163-174.
- Kühner, C. (2007). Warum leiden mehr Frauen unter Depression? In S. Lautenbacher, O. Günstürkün & M. Hausmann (Hrsg.), *Gehirn und Geschlecht: Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann*. Heidelberg: Springer.
- Landgraf, R., Kessler, M., Bunck, M., Murgatroyd, C., Spengler, D., Zimbelmann, M. et al. (2007). Candidate genes of anxiety-related behavior in HAB/LAB rats and mice: Focus on vasopressin and glyoxalase-I. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31, 89-102.
- Lane, D. L. (1982). Limited capacity, attention allocation, and productivity. In W. C. Howell & E. A. Fleishman (Hrsg.), *Information Processing and Decision Making*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Lauber, C., Carlos, N. & Rössler, W. (2005). Lay beliefs about treatments for people with mental illness and their implications for antistigma strategies. *Canadian Journal of Psychiatry*, 50 (12), 745-752.
- Lautenbacher, S. & Gauggel, S. (2004). *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Berlin: Springer.
- Lautenbacher, S., Sernal, J. & Krieg, J.-C. (2002). Divided and selective attention in panic disorder: A comparative study of patients with panic disorder, major depression and

- healthy controls. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 210-213.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar (STAI). Theoretische Grundlagen und Handanweisung*. Weinheim: Beltz-Test.
- Leary, T. (1957). *Interpersonal diagnosis of personality*. New York: Ronald Press.
- Lecrubier, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Sheehan, K. et al. (1997). The MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). A short diagnostic structured interview: Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 12, 224-231.
- Lehr, S. (2005). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B*. Balingen: Spitta.
- Leppert, K. (2003). RS - Resilienzskala. In *Diagnostische Verfahren in der Psychotherapie (Diagnostik für Klinik und Praxis, Bd. 1)* (2. Aufl., S. 295-298). Göttingen: Hogrefe.
- Leppert, K., Koch, B., Brähler, E. & Strauss, B. (2008). Die Resilienzskala (RS) - Überprüfung der Langform RS-25 und einer Kurzform RS-13. *Klinische Diagnostik und Evaluation*, 2, 226-243.
- Lewinsohn, P. H. (1974). A behavioral approach to depression. In R. J. Friedman & M. M. Katz (Hrsg.), *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. Washington, DC: Winston-Wiley.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B. & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment (4th ed.)*. Oxford: Oxford University Press.
- Libby, P. & Ridker, P. M. (2004). Inflammation and atherosclerosis: Role of C-reactive protein in risk assessment. *American Journal of Medicine*, 116 (Suppl 6A), 9S-16S.
- Linden, M. (2004a). Der Einfluss von Leitlinien, Standards und ökonomischen Vorgaben auf medizinische Entscheidungsprozesse. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 98, 200-205.
- Linden, M. (2005). Leitlinien und die Psychologie medizinischer Entscheidungsprozesse bei der Behandlung depressiver Erkrankungen. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 73, 249-258.
- Linden, M., Helmchen, H., Mackert, A. & Müller-Oerlinghausen, B. (1994). Structure and feasibility of a standardized stepwise drug treatment regimen (SSTR) for depressed inpatients. *Pharmacopsychiatry*, 27 (Suppl 1), 51-53.
- Linden, M. & Kiermeier, J. (2004b). Medizinische Diagnostik und Therapie als kooperativer Problemlöseprozess von Arzt und Patient. Von der evidenzbasierten zur rationalen evidenzbasierten Medizin. *Die Psychiatrie*, 1, 42-49.
- Linden, M. & Schotte, K. (2007). A randomized controlled clinical trial comparing guideline exposed and guideline naive physicians in respect to dosage selection and treatment outcome with doxepin in depressive disorders. *Pharmacopsychiatry*, 40 (2), 77-81.
- Linden, M., Westram, A., Schmidt, L. G. & Haag, C. (2008). Impact of the WHO depression guideline on patient care by psychiatrists: A randomized controlled trial. *European Psychiatry*, 23 (6), 403-408.
- Lingjaerde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J. & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 334 (Suppl), 1-100.

- Lowy, M. T., Reder, A. T., Antel, J. P. & Meltzer, H. Y. (1984). Glucocorticoid resistance in depression: The dexamethasone suppression test and lymphocyte sensitivity to dexamethasone. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1365-1370.
- Lucae, S., Salyakina, D., Barden, N., Harvey, M., Gagné, B., Labbé, M. et al. (2006). P2RX7, a gene coding for a purinergic ligand-gated ion channel, is associated with major depressive disorder. *Human molecular genetics*, 15 (6), 2438-2445.
- Maes, M. (1994). Multiple reciprocal relationship between in vitro cellular immunity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression. *Psychological Medicine*, 24, 167-177.
- Maes, M., Bosmans, E., De Jongh, R., Kenis, G., Vandoolaeghe, E. & Neels, H. (1997). Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentration in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*, 9, 853-858.
- Maes, M., Meltzer, H., Jacobs, J., Suy, E., Calabrese, J., Minner, B. et al. (1993). Autoimmunity in depression: Increased antiphospholipid autoantibodies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87 (3), 160-166.
- Mann, J. J. & Currier, D. (2006). Effects of genes and stress on the neurobiology of depression. *International Review of Neurobiology*, 73, 153-189.
- Markowitsch, H. J. (1992). *Neuropsychologie des Gedächtnisses*. Göttingen: Hogrefe.
- Marneros, A. (2004). *Das neue Handbuch der bipolaren und depressiven Erkrankungen*. Stuttgart: Thieme.
- Maturana, H. R., Varela, F. & Ludewig, K. (1987). *Der Baum der Erkenntnis. Die biologischen Wurzeln des menschlichen Erkennens*. München: Goldmann.
- Mayberg, H. S. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: Towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin*, 65, 193-207.
- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A. et al. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry*, 156 (5), 675-682.
- Mayberg, H. S., Silva, J. A., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnis, S. et al. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *American Journal of Psychiatry*, 159 (5), 728-737.
- McCullough, J. P. (2000). *Treatment for chronic depression: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)*. New York: Guildford Press.
- McEwen, B. S. (2005). Glucocorticoids, depression, and mood disorders: Structural remodeling in the brain. *Metabolism*, 54 (5 Suppl 1), 20-23.
- McHorney, C. A., Ware, J. E. & Rezek, A. E. (1993). The MOS 36-item short form health status survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care*, 31 (3), 274-263.
- McKeon, P. & Carrick, S. (1999). Public attitudes to depression: A national survey. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 8, 116-121.
- Merikangas, K. R., Zhang, H., Avenevoli, S., Acharyya, S., Neuenschwander, M. & Angst, J. (2003). Longitudinal trajectories of depression and anxiety in a prospective community study: The Zurich Cohort Study. *Archives of General Psychiatry*, 60 (10), 993-1000.
- Meyers, J. E. & Meyers, K. (1995). *The Meyers scoring system for the Rey Complex Figure Test and the recognition trial: Professional Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

- Milak, M. S., Parsey, R. V., Keilp, J., Oquendo, M. A., Malone, K. M. & Mann, J. J. (2005). Neuroanatomic correlates of psychopathology components of major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 62 (4), 397-408.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63, 81-97.
- Miller, G. E., Stetler, C. A., Carney, R. M., Freedland, K. E. & Banks, W. A. (2002). Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *American Journal of Cardiology*, 90, 1279-1283.
- Milner, B., Squire, L. R. & Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20, 445-468.
- Mitchell, A. J. & Subramaniam, H. (2005). Prognosis of depression in old age compared to middle age: A systematic review of comparative studies. *American Journal of Psychiatry*, 162 (9), 1588-1601.
- Moffoot, A. P., O'Carroll, R. E., Bennie, J., Carroll, S., Dick, H., Ebmeier, K. P. et al. (1994). Diurnal variation of mood and neuropsychological function in major depression with melancholia. *Journal of Affective Disorder*, 32 (4), 257-269.
- Moher, D., Schulz, K. F. & Altman, D. G. (2001). The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *The Lancet*, 357, 1191-94.
- Moher, D., Schulz, K. F. & Altman, D. G. (2004). Das CONSORT Statement: Überarbeitete Empfehlungen zur Qualitätsverbesserung von Reports randomisierter Studien im Parallel-Design. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 129, T16-T20.
- Möller, H.-J. (1995). *Therapieresistenz unter Antidepressiva-Behandlung*. Berlin: Springer.
- Möller, H.-J. (2004). Therapieresistenz auf Antidepressiva: Definition, Häufigkeit, Prädiktoren und Interventions-Möglichkeiten [Therapy resistance to antidepressants: Definition, prevalence, predictors, and interventional possibilities]. *Nervenarzt*, 75 (5), 516-517.
- Möller, H.-J. (2005b). Therapieresistenz unipolarer depressiver Erkrankungen: Häufigkeit, Prädiktoren, Risikofaktoren. In M. Bauer, A. Berghöfer & M. Adli (Hrsg.), *Akute und therapieresistente Depressionen: Pharmakotherapie - Psychotherapie - Innovationen* (2., vollst. überarb. u. erw. Aufl., S. 21-37). Berlin: Springer.
- Möller, H.-J., Laux, G. & Kapfhammer, H.-P. (2005a). *Psychiatrie und Psychotherapie* (2., neu bearb. u. erg. Aufl.). Berlin: Springer.
- Möller, H.-J., Müller, W. E. & Volz, H.-P. (2000). *Psychopharmakotherapie. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis* (2., überarb. u. erw. Aufl.). Stuttgart: Kohlhammer.
- Montgomery, S. A. (1999). Algorithms - A European Perspective. In J. Fawcett, D. J. Stein & K. O. Jobson (Hrsg.), *Textbook of treatment algorithms in psychopharmacology* (S. 1-6). Chichester: Wiley.
- Montgomery, S. A. & Asberg, M. (1979). A new depression rating scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134, 382-389.
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V. & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the World Health Surveys. *Lancet*, 370, 851-858.
- Mueller, T. I. & Leon, A. C. (1996). Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 19 (1), 85-102.

- Müller, M. B. & Krieg, J.-C. (2008). Neurobiologie psychischer Störungen: Affektive Erkrankungen. In F. Holsboer, G. Gründer & O. Benker (Hrsg.), *Handbuch der Psychopharmakotherapie* (S. 274-283). Heidelberg: Springer.
- Müller, M. J., Szegedi, A., Wetzell, H. & Benkert, O. (2000). Moderate and severe depression gradations of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *Journal of Affective Disorders*, 60 (2), 137-140.
- Müller, N. (1997). Die Rolle des Zytokin-Netzwerks im ZNS und psychische Störungen. *Nervenarzt*, 68, 11-20.
- Müller, N. & Schwartz, M. J. (2007). Immunologische Aspekte bei depressiven Störungen. *Nervenarzt*, 78, 1261-1273.
- Müllner, M. (2005). *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik. Evidence Based Medicine* (2., überarb. u. erw. Aufl.). Wien: Springer.
- Murdoch, D. & Keam, S. J. (2005). Escitalopram - A review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs*, 65 (16), 2379-2404.
- Murray, C. L. J. & Lopez, A. D. (1996). *Global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge: Harvard University Press.
- Murray, C. L. J. & Lopez, A. D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet*, 349 (9064), 1498-1504.
- National Institute of Mental Health (NIMH). (1976). 028 CGI. Clinical Global Impressions. In W. Guy (Hrsg.), *EDCEU assessment manual for psychopharmacology (2nd revised edition)* (S. 283-285). Rockville, Maryland: NIMH.
- Nebes, R. D., Butters, M. A., Houck, P. R., Zmunda, M. D., Aizenstein, H., Pollock, B. G. et al. (2001). Dual-task performance in depressed geriatric patients. *Psychiatry Research*, 102 (2), 139-151.
- Nemeroff, C. B., Heim, C. M., Thase, M. E., Klein, D. N., Rush, A. J., Schatzberger, A. F. et al. (2003). Differential response to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100 (24), 14293-14296.
- Ng, P. C., Zhao, Q., Levy, S., Strausperg, R. L. & Venter, J. C. (2008). Individual genomes instead of race for personalized medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 84 (3), 306-309.
- Nibuya, M., Morinobu, S. & Duman, R. S. (1995). Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *Journal of Neuroscience*, 15 (11), 7539-7547.
- O'Brien, R. G. (1998). A tour of UnifyPow: A SAS module/macro for sample-size analysis. *Proceedings of the 23rd SAS Users Group International Conference, Cary, N.C.: SAS Institute*, 1346-1355.
- Overstreet, D. H., Knapp, D. J. & Breese, G. R. (2005). Can CRF1 receptor antagonists become antidepressant and/or anxiolytic agents? *Drug Development Research*, 65 (4), 191-204.
- Padgett, D. A. & Glaser, R. (2003). How stress influences the immune response. *Trends in Immunology*, 24, 444-448.
- Paykel, E. S., Rmana, R., Cooper, Z., Hayhurst, H., Kerr, J. & Barocka, A. (1995). Residual symptoms after partial remission: An important outcome in depression. *Psychological Medicine*, 25 (6), 1171-1180.

- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S. et al. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, 8, 828-834.
- Pfeifer, W. H. (1993). *Etymologisches Wörterbuch des Deutschen*. Berlin: Akademie Verlag.
- Pocock, S. J., Assmann, S. E., Enos, L. E. & Kasten, L. E. (2002). Subgroup analysis, covariate adjustment and baseline comparison in clinical trial reporting: Current practice and problems. *Statistics in Medicine*, 21 (19), 2917-2930.
- Porter, R. J., Bourke, C. & Gallagher, P. (2007). Neuropsychological impairment in major depression: Its nature, origin and clinical significance. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41 (2), 115-128.
- Porterfield, T., Cook, M., Deary, I. J. & Ebemeier, K. P. (1997). Neuropsychological function and diurnal variation in depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19 (6), 906-913.
- Posner, M. I. & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.
- Preisig, M. (2002). Depression und Angst: Dimensionale Sicht der heutigen Klassifikations-schemata. In H. Böker & D. Hell (Hrsg.), *Therapie der affektiven Störungen*. Stuttgart: Schattauer.
- Pyter, L. M., Pineros, V., Galang, J. A., McGlintock, M. K. & Prendergast, B. J. (in press). Peripheral tumors induce depressive-like behaviors and cytokine production and alter hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America PNAS*.
- Ravnikilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N. A. & Rosenberg, R. (2002). Cognitive deficits in major depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43, 239-251.
- Regard, M., Strauss, E. & Knapp, P. (1982). Children's production on verbal and nonverbal fluency tasks. *Perceptual and Motor Skills*, 55, 839-844.
- Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test*. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Reitan, R. M. & Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson, Ariz.: Neuropsychology Press.
- Rensing, L., Koch, M., Rippe, B. & Rippe, V. (2006). *Mensch im Stress. Psyche, Körper, Moleküle*. München: Spektrum Verlag.
- Reppermund, S. (2007a). *Neuropsychologische Charakterisierung depressiver Patienten im Verlauf unter besonderer Berücksichtigung exekutiver Funktionsstörungen*. Berlin: Driesen.
- Reppermund, S., Ising, M., Lucae, S. & Zihl, J. (2009). Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: Further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychological Medicine*, 39 (4), 603-614.
- Reppermund, S., Zihl, J., Lucae, S., Horstmann, S., Kloiber, S., Holsboer, F. et al. (2007b). Persistent cognitive impairment in depression: The role of psychopathology and altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system regulation. *Biological Psychiatry*, 62, 400-406.
- Risch, N. J. (2000). Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature*, 405 (6788), 847-856.

- Rorsman, B., Grasbeck, A., Hagnell, O., Lanke, J., Ohman, R., Ojesjo, L. et al. (1990). A prospective study of first-incidence depression: The Lundby Study. *British Journal of Psychiatry*, 156, 336-342.
- Rosenberg, M. (1965). *Society and the adolescent self-image*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Rugulies, R. (2002). Depression as a predictor for coronary heart disease: A review and meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 23, 51-61.
- Rule, B. G., Harvey, H. Z. & Dobbs, A. R. (1989). Reliability of the Geriatric Depression Scale for younger adults. *Clinical Gerontologist*, 9, 37-43.
- Rupprecht, R., Baghai, T. C. & Möller, H.-J. (2004). Neuentwicklung in der Pharmakotherapie der Depression. *Nervenarzt*, 75, 273-280.
- Rush, A. J. (2005). Algorithmusgestützte Behandlung. In M. Bauer, A. Berghöfer & M. Adli (Hrsg.), *Akute und therapieresistente Depressionen: Pharmakotherapie - Psychotherapie - Innovationen* (2., vollst. überarb. u. erw. Aufl., S. 459-476). Heidelberg: Springer.
- Rush, A. J. (2007). STAR*D: What have we learned? *American Journal of Psychiatry*, 164 (2), 201-204.
- Rush, A. J., Crismon, M. L., Kashner, T. M., Toprac, M. G., Carmody, T. J., Trivedi, M. H. et al. (2003). Texas medication algorithm project, phase 3 (TMAP-3): Rationale and study design. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 357-369.
- Rush, A. J., Fava, M., Wisniewski, S. R., Lavori, P. W., Trivedi, M. H., Sackheim, H. A. et al. (2004). Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): Rationale and design. *Controlled Clinical Trials*, 25 (1), 119-142.
- Rush, A. J., Kilner, J., Fava, M., Wisniewski, S. R., Warden, D., Nierenberg, A. A. et al. (2008). Clinically relevant findings from STAR*D. *Psychiatric Annals*, 38 (3), 188-193.
- Rush, A. J., Rago, W. V., Crismon, M. L., Toprac, M. G., Shon, S. P., Suppes, T. et al. (1999b). Medication treatment for the severely and persistently mentally ill: The Texas Medication Algorithm Project. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60 (5), 284-291.
- Rush, A. J. & Thase, M. (1999a). Psychotherapy for depressive disorders: A review. In M. Maj & N. Sartorius (Hrsg.), *Depressive Disorders* (S. 161-232). New York: Wiley.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D. et al. (2006a). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 163 (11), 1905-1917.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Stewart, J. W., Nierenberg, A. A., Thase, M. E. et al. (2006b). Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *New England Journal of Medicine*, 354 (12), 1231-1242.
- Rutter, M. (1985). Resilience in the face of adversity. *British Journal of Psychiatry*, 22, 324-356.
- Sadock, B. J., Sadock, V. A. & Ruiz, P. (2009). *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (9th ed.)*. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins.
- Salzman, C., Wong, E. & Wright, B. C. (2002). Drug and ECT treatment of depression in the elderly, 1996-2001: A literature review. *Biological Psychiatry*, 52 (3), 265-284.
- Sapolsky, R. (2003). Taming Stress. *Scientific American*, 289 (3), 86-95.
- Saron, C. & Davidson, R. J. (2004). Das Gehirn und die Gefühle. In D. Goleman (Hrsg.), *Die heilende Kraft der Gefühle. Gespräche mit dem Dalai Lama über Achtsamkeit, Emotion*

- und Gesundheit* (4. Aufl., S. 88-113). München: Deutscher Taschenbuch Verlag.
- Schatz, G. (2008). *Jenseits der Gene: Essays über unser Wesen, unserer Welt und unsere Träume* (1. Aufl.). Zürich: NZZ Libro.
- Schauenburg, H. (2008). Bindungsaspekte der Depression. In B. Strauss (Hrsg.), *Bindung und Psychopathologie*. Stuttgart: Klett-Cotta.
- Schlager, P. & Thibud, M. (2007). *Wissenschaftlich mit L^AT_EX arbeiten* (2., akt. Aufl.). München: Pearson Studium.
- Schmidt, S. & Strauss, B. (1996). Die Bindungstheorie und ihre Relevanz für die Psychotherapie. Teil 1: Grundlagen und Methoden der Bindungsforschung. *Psychotherapeut*, 41, 139-150.
- Schmidtke, A., Fleckenstein, P., Moises, W. & Beckmann, H. (1988). Untersuchung zur Reliabilität und Validität einer deutschen Version der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 139, 51-65.
- Schneider, W. & Shiffrin, R. M. (1977). Controlled and automatic human information processing: Detection, search and attention. *Psychological Review*, 84, 1-66.
- Schöffski, O. & Graf v. d. Schulenburg, J.-M. (2007). *Gesundheitsökonomische Evaluationen* (3., vollst. überarb. Aufl.). Berlin: Springer.
- Schramm, E. (2007). Interpersonelle Psychotherapie bei affektiven Störungen. *Psychiatrie und Psychotherapie up2date*, 1, 117-127.
- Schuler, D., Rüesch, P. & Weiss, C. (2007). *Psychische Gesundheit in der Schweiz* (Nr. 24 Arbeitsdokument). Neuchâtel: Schweizerisches Gesundheitsobservatorium.
- Schumacher, J., Leppert, K., Gunzelmann, T., Strauss, B. & Brähler, E. (2005). Die Resilienzskala - Ein Fragebogen zur Erfassung der psychischen Widerstandsfähigkeit als Personenmerkmal. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie*, 53, 16-39.
- Scoville, W. & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20, 11-21.
- Seckl, J. R. & Holmes, M. C. (2007). Mechanisms of disease: Glucocorticoids, their placental metabolism and fetal programming of adult pathophysiology. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*, 3 (6), 479-488.
- Seligman, M. E. P. (1974). Depression and learned helplessness. In R. J. Friedman & M. M. Katz (Hrsg.), *The psychology of depression: Contemporary theory and research* (S. 83-125). Washington: Winston-Wiley.
- Senn, S. (1994). Testing for baseline balance in clinical trials. *Statistics in Medicine*, 13 (17), 1715-1726.
- Shaw, D. M. & Hewland, R. (1973). The management of resistant depression. *British Journal of Psychiatry*, 123, 489-490.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Harnett-Sheehan, K., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E. et al. (1998). The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (Suppl 20), 22-33.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Harnett-Sheehan, K., Janavs, J., Weiller, E., Bonora, L. I. et al. (1997). Reliability and validity of the MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): According to the SCID-P. *European Psychiatry*, 12, 232-241.
- Sheikh, J. I. & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist*, 5, 165-173.

- Shirayama, Y., Chen, A. C., Nakagawa, S., Russell, D. S. & Duman, R. S. (2002). Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *Journal of Neuroscience*, 22, 3251-3261.
- Simon, J. S., Aguiar, L. M., Kunz, N. R. & Lei, D. (2004). Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 38 (3), 249-257.
- Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Mueller, T. I., Lavori, P. W., Shea, M. T. et al. (2000). Multiple recurrences of major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 157 (2), 229-233.
- Sotsky, S. M., Glass, D. R., Shea, M. T., Pilkonis, P. A., Collins, J. F. & Elkin, I. (1991). Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: Findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *American Journal of Psychiatry*, 148, 997-1008.
- Souery, D., Oswald, P., Massat, I., Bailer, U., Bollen, J., Demyttenaere, K. et al. (2007). Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: Results from a European multicenter study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68 (7), 1062-1070.
- Spielberger, C. D. (1972). Anxiety as an emotional state. In C. D. Spielberger (Hrsg.), *Anxiety: Current trends in theory and research (Vol. 1)* (S. 23-49). New York: Academic Press.
- Spijker, J., de Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T., Ormel, J. & Nolen, W. A. (2002). Duration of major depressive episodes in the general population: Results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *British Journal of Psychiatry*, 181, 208-213.
- Squire, L. R. (1982). The neuropsychology of human memory. *Annual Review of Neuroscience*, 5, 241-273.
- Squire, L. R. (1987). *Memory and brain*. New York: Oxford University Press.
- Stahl, S. M. (2000). *Essential Psychopharmacology (2nd ed.)*. New York: Cambridge University Press.
- Stamm, T. J., Adli, M., Kirchheiner, J., Smolka, M. N., Kaiser, R., Tremblay, P. B. et al. (2008). Serotonin transporter gene and response to lithium augmentation in depression. *Psychiatric Genetics*, 18 (2), 92-7.
- Starobinski, J. (1960). *Geschichte der Melancholiebehandlung von den Anfängen bis 1900 (Documenta Geigy. Acta psychosomatica 4)*. Basel: Geigy.
- Stassen, H. & Angst, J. (2002). Wirkung und Wirkungseintritt in der Antidepressiva-Behandlung. In H. Böker & D. Hell (Hrsg.), *Therapie der affektiven Störungen* (S. 56-71). Stuttgart: Schattauer.
- Sterlemann, V., Rammes, G., Wolf, M., Liebl, C., Ganea, K., Müller, M. B. et al. (in press). Chronic social stress during adolescence induces cognitive impairment in aged mice. *Hippocampus*.
- Stewart, A. L. & Ware, J. E. (1992). *Measuring functioning and well-being: The medical outcome study approach*. Durham, NC: Duke University Press.
- Stimpson, N., Agrawal, N. & Lewis, G. (2002). Randomised controlled trials in investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression. Systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 181, 284-294.
- Stoppe, G. (2000). Depression und Alzheimer-Demenz. In H. Förstl & P. Calabrese (Hrsg.), *Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen* (S. 68-86). Lengerich: Pabst.

- Stoppe, G., Bramsfeld, A. & Schwartz, F.-W. (2006). *Volkskrankheit Depression? Bestandsaufnahme und Perspektiven*. Berlin: Springer.
- Strauss, B., Buchheim, A. & Kächele, H. (2002). *Klinische Bindungsforschung*. Stuttgart: Schattauer.
- Strauss, B. & Schmidt, S. (1997). Die Bindungstheorie und ihre Relevanz für die Psychotherapie. Teil 2: Mögliche Implikationen der Bindungstheorie für die Psychotherapie und die Psychosomatik. *Psychotherapeut*, 42, 1-16.
- Strauss, B. & Schumacher, J. (2005). Klinische Interviews und Ratingskalen (Band 3). In E. Brähler & B. Strauss (Hrsg.), *Diagnostik für Klinik und Praxis*. Göttingen: Hogrefe.
- Strauss, E., Sherman, E. M. & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary (3rd ed.)*. Oxford: Oxford University Press.
- Sturm, W. (2002). Aufmerksamkeitsstörungen. In W. Hartje & K. Poeck (Hrsg.), *Klinische Neuropsychologie (5. Aufl.)* (S. 372-392). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Sturm, W. & Willmes, K. (2001). On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *NeuroImage*, 14, 76-84.
- Sullivan, H. S. (1957). *The interpersonal theory of psychiatry*. New York: Norton.
- Suomi, S. J. (1997). Early determinations of behavior: Evidence from primate studies. *British Medical Bulletin*, 53, 170-184.
- Szegedi, A., Schwertfeger, N. & Benkert, O. (2008). Affektive Störungen: Unipolare depressive Störungen. In F. Holsboer, G. Gründer & O. Benkert (Hrsg.), *Handbuch der Psychopharmakotherapie* (S. 873-895). Heidelberg: Springer.
- Thase, M. E., Friedman, E. S. & Howland, R. H. (2001). Management of treatment-resistant depression: Psychotherapeutic perspectives. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (Suppl 18), 18-24.
- Thase, M. E., Greenhouse, J. B., Frank, E., Reynolds, C. F., Pilkonis, P. A., Hurley, K. et al. (1997). Treatment of major depression with psychotherapy of psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Archives of General Psychiatry*, 54 (11), 1009-1015.
- The Yorck Project. (2002). *The Yorck Project: 10.000 Meisterwerke der Malerei*. Berlin: Directmedia Publishing.
- Thornicroft, G. & Sartorius, N. (1993). The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the assessment of depressive disorders. *Psychological Medicine*, 23 (4), 1023-1032.
- Tombaugh, T. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19 (2), 203-214.
- Toprac, M. G., Dennehy, E. B., Carmody, T. J., Crismon, M. L., Miller, A. L., Trivedi, M. H. et al. (2006). Implementation of the Texas Medication Algorithm Project patient and family education program. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67 (9), 1362-1372.
- Toprac, M. G., Rush, A. J., Conner, T. M., Crismon, M. L., Dees, M., Hopkins, C. et al. (2000). The Texas Medication Algorithm Project Patient and Family Education Program: A consumer-guided initiative. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61 (7), 477-486.
- Trivedi, M. H., Claassen, C. A., Grannemann, B. D., Kashner, T. M., Carmody, T. J., Daly, E. et al. (2007). Assessing physicians' use of treatment algorithms: Project IMPACTS study design and rationale. *Contemporary Clinical Trials*, 28 (2), 192-212.
- Trivedi, M. H., Fava, M., Wisniewski, S. R., Thase, M. E., Quitkin, F., Warden, D. et al. (2006). Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *New England Journal*

- of Medicine*, 354 (12), 1243-1252.
- Trivedi, M. H. & Kleiber, B. A. (2001). Using treatment algorithms for the effective management of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (Suppl 18), 25-29.
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Crismon, M. L., Kashner, T. M., Toprac, M. G., Carmody, T. J. et al. (2004). Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Archives of General Psychiatry*, 61 (7), 669-80.
- Tulving, E. & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8, 198-204.
- Uhr, M., Tontsch, A., Namendorf, C., Ripke, S., Lucae, S., Ising, M. et al. (2008). Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron*, 57 (2), 203-209.
- Unützer, J., Katon, W., Callahan, C. M., Williams, J. W. J., Hunkeler, E., Harpole, L. et al. (2002). Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association JAMA*, 288 (22), 2836-2845.
- Urbaniak, G. C., Plous, S. & Lestik, M. (2009). *Social Psychology Network: Research Randomizer*. Zugriff am 03.08.2009 auf www.randomizer.org
- Van Praag, H. M., de Kloet, E. R. & van Os, J. M. (2004). *Stress, the brain and depression*. Cambridge: Cambridge University Press.
- van Rossum, E. F., Binder, E. B., Majer, M., Koper, J. W., Ising, M., Modell, S. et al. (2006). Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biological Psychiatry*, 59 (8), 681-688.
- Varela, F. (2004). Das Ich des Körpers. In D. Goleman (Hrsg.), *Die heilende Kraft der Gefühle. Gespräche mit dem Dalai Lama über Achtsamkeit, Emotion und Gesundheit* (3. Aufl.). München: Deutscher Taschenbuch Verlag.
- Värnik, A., Kõlves, K., Allik, J., Arensman, E., Aromaa, E., van Audenhove, C. et al. (2009). Gender issues in suicide rates, trends and methods among youths aged 15-24 in 15 European countries. *Journal of Affective Disorders*, 113 (3), 216-226.
- Värnik, A., Kõlves, K., van der Feltz-Cornelis, C. M., Marusic, A., Oskarsson, H., Palmer, A. et al. (2008). Suicide methods in Europe: A gender-specific analysis of countries participating in the European Alliance Against Depression. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 62 (6), 545-551.
- Vlašić, E. (2007). *AMDP-System: Subsyndromale Skalen zur Charakterisierung von affektiven Störungen*. Unveröffentlichte Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, München.
- Voderholzer, U. & Hohagen, F. (2007). *Therapie psychischer Erkrankungen: State of the Art* (3. Aufl.). München: Urban und Fischer.
- von Collani, G. & Herzberg, P.-Y. (2003a). Zur internen Struktur des globalen Selbstwertgefühls nach Rosenberg. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 24 (1), 9-22.
- von Collani, G. & Herzberg, P.-Y. (2003b). Eine revidierte Fassung der deutschsprachigen Skala zum Selbstwertgefühl von Rosenberg. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 24 (1), 3-7.
- Wagnild, G. M. & Young, H. M. (1993). Development and psychometric evaluation of the Resilience Scale. *Journal of Nursing Measurement*, 1, 165-178.

- Walters, S. J. (2009). What is a Cox model? In Hayward Group (Hrsg.), *What is? Series* (www.whatisseries.co.uk) (2. Aufl., S. 1-8). London: Hayward Medical Communications.
- Ward, S., Lloyd Jones, M., Pandor, A., Holmes, M., Ara, R., Ryan, A. et al. (2007). A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technology Assessment*, 11 (14), 1-160.
- Warden, D., Rush, A. J., Trivedi, M. H., Fava, M. & Wisniewski, S. R. (2007). The STAR*D project results: A comprehensive review of findings. *Current Psychiatry Reports*, 9, 449-459.
- Ware, J. E., Kosinski, M., Gandek, B. G., Aaronson, N., Alonso, J., Apolone, G. et al. (1998). The Factor Structure of the SF-36 Health Survey in 10 Countries: Results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51 (11), 1159-1165.
- Ware, J. E. & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 30 (6), 473-483.
- Warrington, E. K., Logue, V. & Pratt, R. T. C. (1971). The anatomical localisation of selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Neuropsychology*, 8 (5), 563-580.
- Waters, E. & Sroufe, L. A. (1983). Social competence as a developmental construct. *Development Review*, 3, 79-97.
- Weeke, A. (1979). Causes of death in manic depressives. In M. S. E. Schou (Hrsg.), *Prevention and treatment of affective disorders* (S. 289-299). London: Academic Press.
- Weinmann, S., Koesters, M. & Becker, T. (2007). Effects of implementation of psychiatric guidelines on provider performance and patient outcome: Systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115, 420-433.
- Weizman, R., Laor, N., Podliszewski, E., Notti, I., Djaldetti, M. & Bessler, H. (1994). Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment. *Biological Psychiatry*, 35 (1), 42-47.
- Whybrow, P. C., Akiskal, H. S. & McKinney, W. T. (1984). *Critical issues in psychiatry. Mood disorders: Toward a new psychobiology*. New York: Plenum Press.
- Wiethoff, K., Baghai, T., Heinz, A., Bauer, M. & Adli, M. (2005). Algorithmusgestützte Behandlung depressiver Erkrankungen. Was bringen systematische Therapieansätze im klinischen Alltag? *Die Medizinische Welt*, 56, 332-337.
- Wiethoff, K., Ricken, R., Keck, M. E., Baghai, T., Bauer, M., Möller, H.-J. et al. (2009). Vergleich systematischer Therapiealgorithmen mit der Standardbehandlung bei Patienten mit unipolarer Depression. *Nervenheilkunde*, 28, 179-185.
- Williams, J. B. W. (1988). A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of General Psychiatry*, 45, 742-747.
- Willutzki, U. (1999). VEV-VW. *Neue Version des Veränderungsfragebogens des Erlebens und Verhaltens von Zielke (Unpublizierter Fragebogen)*. Bochum: Institut für Psychologie der Ruhr-Universität.
- Wilson, E. O. (1998). *Consilience: The Unity of Knowledge*. New York: Vintage.
- Wilson, E. O. (2000). *Die Einheit des Wissens*. München: Goldmann.
- Winokur, G., Clayton, P. J. & Reich, T. (1969). *Manic depressive illness*. St. Louis, MO: C. V. Mosby Washington University School of Medicine.
- Wittchen, H.-U. (2000). Epidemiologie affektiver Störungen. In H. Helmchen, F. Henn, H. Lauter & N. Sartorius (Hrsg.), *Psychiatrie der Gegenwart (Band 5), Schizophrenie und affek-*

- tive Störungen (4. Aufl.) (S. 357-372). Berlin: Springer.
- Wittchen, H.-U. (2006). Epidemiologie. In G. Stoppe, A. Bramsfeld & F.-W. Schwartz (Hrsg.), *Volkskrankheit Depression? Bestandsaufnahme und Perspektiven* (S. 15-37). Berlin: Springer.
- Wittchen, H.-U., Hofer, M. & Meister, W. (2001). Prevalence and recognition of depressive syndromes in German primary care settings: Poorly recognized and treated? *International Clinical Psychopharmacology*, 16 (3), 121-135.
- Wittchen, H.-U. & Jacobi, F. (2005). Size and burden of mental disorders in Europe: A critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology*, 15 (4), 357-376.
- Wittchen, H.-U., Knäuper, B. & Kessler, R. C. (1994). Lifetime risk of depression. *British Journal of Psychiatry*, 165 (26), 16-22.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Fydrich, T. (1997). *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Wolferdsdorf, M. (2008). *Depression. Die Krankheit bewältigen* (1. Aufl.). Bonn: Balance.
- Wolpert, L. (2008). *Anatomie der Schwermut: Über die Krankheit Depression*. München: C.H. Beck.
- World Health Organisation. (2001). *Rapport sur la santé dans le monde 2001: La santé mentale: Nouvelle conception, nouveaux espoirs*. Genève: Auteur.
- Wulsin, L. R., Vaillant, G. E. & Wells, V. E. (1999). A systematic review of the mortality of depression. *Psychosomatic Medicine*, 17 (1), 6-17.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. et al. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17 (1), 37-49.
- Zhil, J. & Münzel, K. (2004). Der Beitrag der Neuropsychologie für die Psychiatrie. In S. Lautenbacher & S. Gauggel (Hrsg.), *Neuropsychologie psychischer Störungen* (S. 27-41). Berlin: Springer.
- Ziegler, A., Lange, S. & Bender, R. (2002). Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 127, T14-T16.
- Ziegler, A., Lange, S. & Bender, R. (2004). Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 129, T1-T3.
- Zielke, M. & Kopf-Mehnert, C. (1978). *Veränderungsfragebogen des Erlebens und Verhaltens. Manual*. Weinheim: Beltz-Test.
- Zihl, J., Grön, G. & Brunnauer, A. (1998). Cognitive deficits in schizophrenia and affective disorders: Evidence for a final common pathway disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 97, 351-357.
- Zimmer, F. T. (1991). Konzepte und Aspekte der Chronifizierung von Depressionen. In C. Mundt, P. Fiedler, H. Lang & A. Kraus (Hrsg.), *Depressionskonzepte heute: Psychopathologie oder Pathopsychologie?* Berlin: Springer.
- Zimmermann, P. & Fimm, B. (2007). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) (Version 2.1)*. Herzogenrath: Psytest.

Index

- Alpha-Interferon, 33, 35
- Aminosäuren, 22
- Amygdala, 32, 39, 133
- Anteriore Cingulum, 39
- Antidepressiva
 - Cipralex, 120
 - Citalopram, 120
 - Cymbalta, 120
 - Doxepin, 120
 - Duloxetine, 120
 - Efexor, 120
 - Escitalopram, 68, 69, 71, 119, 120, 126
 - Mirtazapin, 120
 - Paroxetin, 46
 - Remeron, 120, 126
 - Seropram, 120
 - Sinquan, 120
 - Surmontil, 120
 - Trazodon, 120
 - Trimipramin, 120
 - Trittico, 120
 - Venlafaxin, 46, 68, 69, 71, 118–120, 126
- Antipsychotika
 - Abilify, 72
 - Aripiprazol, 69, 71, 72
 - Nortriptylin, 69, 71
 - Quetiapin, 69, 71, 72
 - Seroquel, 72
- Atherosklerose, 36
- Attributionsstil, 42
- Autopoiese, 37
- Benzodiazepine
 - Diazepam, 120
 - Lorazepam, 120
 - Temesta, 120
 - Valium, 120
- Biomarker, 36, 179
- Compliance, 123, 124
- Cortisol, 22, 23, 29–31, 33, 35, 36
- Überproduktion, 35
- Ausschüttung, 35
- Hypercortisolismus, 30, 31
- Konzentration, 30, 31, 33
- Produktion, 36
- Rezeptoren, 23, 31
- Spiegel, 30, 31, 33
- Defined daily doses, 118, 119, 126
- Double Depression, 17
- Dual-task-Aufgabe, 140
- Figurationsanalyse, 72
- Framingham-Herz-Studie, 37
- Frontalhirntest, 148
- Gelernte Hilflosigkeit, 41, 42
- Gendelektion, 22
- Geninsertion, 23
- Genotypisierung, 177
- Hippocampus, 31, 33, 39, 40
 - Verkleinerung, 39
- HPA-Achse, 30–33, 44
- Hypnotika
 - Chloralhydrat, 120
 - Chloralhydrat, 120, 126
 - Imovane, 120
 - Stilnox, 120
 - Zolpidem, 120
 - Zopiclon, 120
- Hypophyse, 30, 32, 39
- Hypothalamus, 22, 30, 31, 33, 39
- Interleukine, 33
 - Interleukin-1, 36
- Johanniskraut, 72
- Junk-DNA, 179
- Knock-in-Methode, 23
- Knock-out-Methode, 22
- Kohorteneffekt, 8

- Komorbidität, 17, 19
- Konsistenztheorie, 40, 76, 77
- Konstruktivismus, 37
- Kreatininclearance, 69
- Lebenszeitprävalenz, 8, 9
- Lithium, 69
 - Augmentation, 72, 122
 - Serumspiegel, 69, 72
- Makrophagen, 33
- MAO-Hemmer, 69, 70
- Melancholie, 7
- Monoaminhypothese, 20, 23, 178
- Motivationale Ziele, 76, 77, 125
- Neurogenese, 39
- Neuroleptika
 - Abilify, 120
 - Aripiprazol, 120
 - Chlorprothixen, 120
 - Clotiapin, 120
 - Dipiperon, 120
 - Entumin, 120
 - Pipamperon, 120
 - Quetiapin, 120
 - Seroquel, 120
 - Truxal, 120
- Neurosynthese, 23
- Nonresponse, 122
- Noradrenalin, 20, 22, 23, 25, 27, 30, 35
 - Rezeptoren, 40
 - Spiegel, 20
- Peptide, 22, 39
 - Neuropeptide, 22
- Pflanzliche Sedativa
 - Assalix, 120
 - Redormin, 120
 - Relaxane, 120
 - Salvia Wild, 120
- Polymorphismen
 - 5-HTTLPR, 27
 - ABCB1, 29, 35
 - CYP2D6, 178
 - FKBP5, 29, 127, 178
 - P2RX7, 27
- Proteomik, 179
- Pseudo-Demenz, 129
- Rapid Metabolizing, 72
- Resilienz, 79
- Routinediagnostik, 30
- Schilddrüsenunterfunktion, 19
- Serotonin, 20–25, 27, 33, 35, 178
 - Defizit, 20
 - Mangel, 20
 - Rezeptoren, 21, 33, 40
 - selektiver Wiederaufnahmehemmer, 22, 46, 68
 - Spiegel, 20, 24, 33
 - Stoffwechsel, 24
 - Synthese, 33
 - Transporter-Gen, 27, 28
- SNRI, 68
- SSRI, 22
- STAR*D-Studie, 18, 50, 55, 56, 60, 123
- Synapsen, 19, 23
- Tryptophandepletionstest, 20
- Vulnerabilität, 18, 19, 26, 31
- Warfarin, 177
- Wash-out-Phase, 68, 138
- Zytokine, 33, 35, 36

A Anhang

A.1 Auswertung der Messinstrumente

A.1.1 Berechnung der Standardbatterie

Fragebogen zur sozialen Unterstützung (F-SozU)

- Anzahl Fragen: Kurzform mit 22 Items (F-SozU-K22).
- Antwortkategorien: 1 – 5
- Umpolung der Items: 4, 8, 12 und 18
- Fehlende Werte: max. 4 zulässig, d. h. mind. 18 müssen beantwortet sein.
- Berechnung der Skalenwerte: Summe aller Antworten geteilt durch die Anzahl Items.
- Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) anhand der bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe mit $N = 2'179$ Probanden (vgl. Fydrich, Geyer, Hessel, Sommer & Brähler, 1999) ergaben für die jeweiligen Skalen folgende Werte: EU = M = 4.11(SD = .73), PU = 4.09(.75), SI = 3.75(.75), Zuf = 3.22(1.18), Vert = 4.27(.93) und Ges = 3.99(.66).

F-SozU SKALEN	ITEMS	N
1. Emotionale Unterstützung (EU)	2, 5, 7, 9, 11, 13, 14, 15, 17, 22	10
2. Praktische Unterstützung (PU)	1, 6, 10, 16, 21	5
3. Soziale Integration (SI)	3, -4, -8, -12, -18, 19, 20	7
4. Zufriedenheit mit sozialer Unterstützung Doppelzuordnung) (Zuf)	-4, -18	2
5. Vertrauensperson (Doppelzuordnung) (Vert)	5, 15	2
6. F-SozU _{ges}	EU, PU, SI, Zuf, Vert	22

Tabelle A.1: F-Sozu Skalen

Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

- Anzahl Fragen: 36
- Antwortkategorie: unterschiedliche Antwortkategorien.
- Umkodierung der Items: **Skala 1:** kein Umkodieren; **Skala 2:** kein Umkodieren; **Skala 3:** Item 7 (1 = 6.0, 2 = 5.4, 3 = 4.2, 4 = 3.1, 5 = 2.2, 6 = 1.0); Item 8 - wenn beide Items 7 und 8 beantwortet wurden: (Item8/Item7 = Item8, also: 1/1 = 6, 1/2-6 = 5, 2/1-6 = 4, 3/1-6 = 3, 4/1-6 = 2, 5/1-6 = 1), Item 8 - wenn Item 7 nicht beantwortet wurde: (1 = 6.0, 2 = 4.75, 3 = 3.5, 4 = 2.25, 5 = 1.0); **Skala 4:** Item 1 (1 = 5.0, 2 = 4.4, 3 = 3.4, 4 = 2.0, 5 = 1.0); Item 11b und Item 11d (1 = 5, 2 = 4, 3 = 3, 4 = 2, 5 = 1); **Skala 5:** Item 9a und 9e (1 = 6, 2 = 5, 3 = 4, 4 = 3, 5 = 2, 6 = 1); **Skala 6:** Item 6 (1 = 5, 2 = 4, 3 = 3, 4 = 2, 5 = 1); **Skala 7:** kein Umkodieren; **Skala 8:** Item 9d und 9h (1 = 6, 2 = 5, 3 = 4, 4 = 3, 5 = 2, 6 = 1); **Skala 9:** kein Umkodieren.
- Personenspezifische individuelle Schätzung der fehlenden Daten: wenn mindestens 50 % der Items einer Skala beantwortet wurden, so können die fehlenden Daten durch den Mittelwert der (umkodierten) Skalenitemwerte ausgefüllt werden.

- Transformation der Skalenwerte: $[\text{Tatsächlicher Rohwert} - \text{niedrigst möglicher Rohwert}] / [\text{Mögliche Spannweite des Rohwertes}] \times 100$.
- Skalen: Summe aller Skalenitems dividiert durch die Anzahl Antworten (s. Tabelle A.2 Seite 208).
- In die Studiaauswertung wurden ebenfalls die Summe aller Skalen (SF_{ges}) einerseits und das Arithmetische Mittel (SF_{AM}) andererseits statistisch überprüft (vgl. Tabelle 6.11 Seite 109 und Tabelle 6.12 Seite 110). Die letzte Zusatzskala (Veränderung des Gesundheitszustandes: Item 2) wurde nicht in die Berechnungen mit einbezogen.

SF-36 SKALEN	ITEMS	ROH-WERT	SPANN-WEITE
1. Körperliche Funktionsfähigkeit (KF)	3a+3b+3c+3d+3e+3f+3g+3h+3i+3j	10-30	20
2. Körperliche Rollenfunktion (KR)	4a+4b+4c+4d	4-8	4
3. Körperliche Schmerzen (KS)	7+8	2-12	10
4. Allgemeine Gesundheit (AG)	1+11a+11b+11c+11d	5-25	20
5. Vitalität (V)	9a+9e+9g+9i	4-24	20
6. Soziale Funktionsfähigkeit (SF)	6+10	2-10	8
7. Emotionale Rollenfunktion (ER)	5a+5b+5c	3-6	3
8. Psychisches Wohlbefinden (PW)	9b+9c+9d+9f+9h	5-30	25

Tabelle A.2: SF-36 Skalen

Fragebogen zur Analyse Motivationaler Schemata (FAMOS)

- Anzahl Fragen: 94 Items.
- Antwortkategorie: 1 – 5
- Skalen: aufgeteilt in 14 Skalen zu Annäherungszielen und 9 Skalen zu Vermeidungszielen (s. Tabelle A.3 Seite 209).
- Fehlende Daten: maximal 1 Item pro Skala, Skalen (Nr. 14, 18 und 21) mit nur drei Items sollen bei fehlenden Daten nicht ausgewertet werden.
- Die Skalenwerte können nach der Gesamtstichprobe ($N = 1087$) in T-Werte umgewandelt werden (vgl. Grosse Holtforth & Grawe, 2002). In unserer Studie wurde dies für die drei Gesamtwerte durchgeführt (s. Tabelle 6.11 Seite 109).

Inkongruenzfragebogen (INK)

- Anzahl Fragen: 94 Items.
- Antwortkategorie: 1 – 5
- Skalen: aufgeteilt in 14 Skalen zu Annäherungszielen und 9 Skalen zu Vermeidungszielen (s. Tabelle A.4 Seite 209).
- Fehlende Daten: maximal 1 Item pro Skala, Skalen (Nr. 14, 18 und 21) mit nur drei Items sollen bei fehlenden Daten nicht ausgewertet werden.
- Die Skalenwerte können nach der Gesamtstichprobe ($N = 707$) in T-Werte umgewandelt werden (vgl. Grosse Holtforth et al., 2003a). In unserer Studie wurde dies für die drei Gesamtwerte durchgeführt (s. Tabelle 6.11 Seite 109).

Inventar zur Erfassung interpersonaler Probleme (IIP-64)

- Anzahl Fragen: IIP-D Kurzform mit 64 Items.
- Antwortkategorie: 0 – 4

ANNÄHERUNGSZIELE	ITEMS	N	VERMEIDUNGSZIELE	ITEMS	N
1. Intimität/Bindung	15, 20, 27, 40, 42	5	15. Alleinsein/Trennung	59, 62, 72, 86, 93	5
2. Affiliation/Geselligkeit	13, 29, 35, 48	4	16. Geringschätzung	76, 78, 83, 87, 94	5
3. Altruismus	21, 33, 51, 56	4	17. Erniedrigung/Blamage	65, 75, 80, 82	4
4. Hilfe	19, 43, 49, 54	4	18. Vorwürfe/Kritik	58, 70, 73	3
5. Anerkennung/ Bestätigung	4, 11, 34, 47	4	19. Abhängigkeit/ Autonomieverlust	63, 68, 71, 77, 81	5
6. Status	8, 10, 32, 45	4	20. Verletzungen/Spannungen	64, 67, 84, 90	4
7. Autonomie	9, 17, 38, 44	4	21. Schwäche/Kontrollverlust	60, 74, 89	3
8. Leistung	2, 22, 36, 41	4	22. Hilflosigkeit	61, 79, 91, 92	4
9. Kontrolle	1, 16, 39, 53	4	23. Versagen	66, 69, 85, 88	4
10. Bildung/Verstehen	5, 18, 30, 46	4	GESAMTWERTE	BERECHNUNG	
11. Glauben/Sinne	7, 25, 50, 52	4	- Summe Annäherungsziele	SUM(1-14) / 57	
12. Abwechslung	6, 12, 26, 31, 55	5	- Summe Vermeidungsziele	SUM(15-23) / 37	
13. Selbstvertrauen	3, 24, 28, 57	4	- Verhältnis Annäherungsziele/ Vermeidungsziele (V/A)	V / A	
14. Selbstbelohnung	14, 23, 37	3			

Tabelle A.3: FAMOS-Skalen

ANNÄHERUNGSZIELE	ITEMS	N	VERMEIDUNGSZIELE	ITEMS	N
1. Intimität/Bindung	20, 27, 40, 42, 15	5	15. Alleinsein/Trennung	62, 59, 93, 72, 86	5
2. Geselligkeit	13, 29, 35, 48	4	16. Geringschätzung	76, 94, 83, 78, 87	5
3. Anderen helfen	33, 51, 21, 56	4	17. Erniedrigung/Blamage	82, 75, 65, 80	4
4. Hilfe bekommen	19, 43, 49, 54	4	18. Vorwürfe/Kritik	73, 58, 70	3
5. Anerkennung/ Wertschätzung	34, 47, 11, 4	4	19. Abhängigkeit/ Autonomieverlust	77, 68, 63, 81, 71	5
6. Überlegensein/ Imponieren	45, 32, 10, 8	4	20. Spannungen mit anderen	84, 90, 67, 64	4
7. Autonomie	17, 38, 44, 9	4	21. Sich verletzbar machen	74, 89, 60	3
8. Leistung	2, 36, 22, 41	4	22. Hilflosigkeit/Ohnmacht	91, 79, 61, 92	4
9. Kontrolle haben	16, 39, 53, 1	4	23. Versagen	69, 88, 85, 66	4
10. Bildung/Verstehen	30, 5, 46, 18	4	GESAMTWERTE	BERECHNUNG	
11. Glauben/Sinn	52, 7, 50, 25	4	- Summe Annäherungsziele	SUM(1-14) / 57	
12. Das Leben aus- kosten	55, 26, 12, 31, 6	5	- Summe Vermeidungsziele	SUM(15-23) / 37	
13. Selbstvertrauen/ Selbstwert	3, 24, 28, 57	4	- Gesamtkongruenz	Summe An- näherungsziele + Summe Ver- meidungsziele / 2	
14. Selbstbelohnung	14, 37, 23	3			

Tabelle A.4: INK-Skalen

- Fehlende Daten: nicht mehr als 5 %, d. h. 4 oder mehr sind zulässig.
- Skalen: für die Auswertung stehen acht Circumplex-Skalen (PA bis NO) im Vordergrund (s. Tabelle A.5).¹ Die Summe jeder Skala wird gebildet, indem man die jeweiligen Items zusammenzählt und durch die Anzahl Antworten dividiert. Es empfiehlt sich zusätzlich eine 64-Item Gesamtskala (IIP_{ges}) als gemittelte Summe der Skalenwerte zu ermitteln, welche in unserer Studie statistisch ausgewertet wurde (s. Tabelle 6.11 Seite 109 und Tabelle 6.12 Seite 110).

IIP-64 SKALEN	ITEMS	N
1. zu autokratisch/dominant (PU)	17, 31, 44, 45, 50, 52, 57, 59	8
2. zu streitsüchtig/konkurrierend (BC)	1, 22, 24, 29, 32, 40, 56, 64	8
3. zu abweisend/kalt (DE)	11, 15, 16, 20, 23, 27, 36, 60	8
4. zu introvertiert/sozial vermeidend (FG)	3, 7, 14, 18, 33, 35, 55, 62	8
5. zu selbstunsicher/unterwürfig (HI)	5, 6, 8, 9, 12, 13, 19, 39	8
6. zu ausnutzbar/nachgiebig (JK)	2, 10, 25, 34, 38, 42, 53, 61	8
7. zu fürsorglich/freundlich (LM)	21, 28, 37, 46, 49, 51, 54, 63	8
8. zu expressiv/aufdringlich (NO)	4, 26, 30, 41, 43, 47, 48, 58	8
IIP _{ges}	PU, BC, DE, FG, HI, JK, LM, NO	8

Tabelle A.5: IIP-64 Skalen

Fragebogen zum Selbstwertgefühl nach Rosenberg (SES)

- Anzahl Fragen: 10 Items.
- Antwortkategorie: 0 – 3
- Umpolung der Items: 2, 5, 6, 8 und 9
- Berechnung des Skalengesamtwertes: Summe aller 10 Antworten nach der Umpolung dividiert durch die Anzahl beantworteter Items.

Veränderungsfragebogen des Erlebens und Verhaltens (VEV, Kurzform)

- Anzahl Fragen: Kurzform mit 27 Items.
- Antwortkategorie: -3 bis +3
- Umpolung der Items: 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27
- Berechnung des Skalengesamtwertes: Summe aller 27 Antworten nach der Umpolung dividiert durch die Anzahl beantworteter Items.

Resilienzskala (RS-11)

- Anzahl Fragen: Kurzversion mit 11 Items.
- Antwortkategorien: 1 – 7
- Skalengesamtwert: Summe aller beantworteten 11 Fragen dividiert durch die ungepolte Anzahl beantworteter Items.

¹ Die Buchstabenkombinationen PA bis NO zur Bezeichnung der Oktanten des Circumplex-Modells gehen zurück auf Kiesler (1983).

Fragebogen zur Lebenszufriedenheit (FLZ)

- Anzahl Fragen: 70 Items.
- Antwortkategorien: 1 – 7
- Skalen: 10 Skalen, deren Summe als Index der «Allgemeinen Lebenszufriedenheit» (AL) gilt, wobei die Summenbildung wegen des grossen Anteils fehlender Daten ohne die Berücksichtigung folgender Skalen erfolgt: FLZ-ARB, FLZ-EHE und FLZ-KIN.
- Auswertung: Die Items und Skalen des FLZ sind so angeordnet, dass höhere Werte eine höhere Zufriedenheit bedeuten. Bei mehr als einem unbeantworteten Item in einer Skala wird von der Auswertung dieser Skala und bei mehr als sieben unbeantworteten Items im gesamten FLZ wird von der Auswertung abgeraten.

SKALEN DES FLZ	ITEM	N
1. Gesundheit (GES)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	7
2. Arbeit und Beruf (ARB)	8, 9, 10, 11, 12, 13, 14	7
3. Finanzielle Lage (FIN)	15, 16, 17, 18, 19, 20, 21	7
4. Freizeit (FRE)	22, 23, 24, 25, 26, 27, 28	7
5. Ehe und Partnerschaft (EHE)	29, 30, 31, 32, 33, 34, 35	7
6. Beziehung zu den eigenen Kindern (KIN)	36, 37, 38, 39, 40, 41, 42	7
7. Eigene Person (PER)	43, 44, 45, 46, 47, 48, 49	7
8. Sexualität (SEX)	50, 51, 52, 53, 54, 55, 56	7
9. Freunde, Bekannte, Verwandte (BEK)	57, 58, 59, 60, 61, 62, 63	7
10. Wohnung (WOH)	64, 65, 66, 67, 68, 69, 70	7
Allgemeine Lebenszufriedenheit (AL)	Summe ohne ARB, EHE und KIN	49

Tabelle A.6: Skalen des Fragebogens zur Lebenszufriedenheit (FLZ)

A.1.2 Berechnung der Fremdbeurteilungsinstrumente

Hamilton Depression Scale (HAMD)

- Anzahl Fragen: 21 Items.
- Antwortkategorie: 0 – 4 oder 0 – 2
- Punkte: 0 – 68
- Cut-off-Wert: Remission ≤ 8

Die Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

- Anzahl Fragen: 10 Items
- Antwortkategorien: 0 – 6
- Punkte: 0 – 60
- Cut-Off Werte: 0 – 12 = geheilt, 12 – 21 = leicht, 22 – 28 = mässig, 29 – 60 = schwer

Hamilton Anxiety Scale (HAMA)

- Anzahl Fragen: 14 Items.
- Antwortkategorien: 0 – 4

- Punkte: 0 – 56
- Cut-Off Werte: > 13/14/19 Punkte = klinisch bedeutsame Angst.

Clinical Global Impressions (CGI)

- Ohne besonderen Vorgaben.

Panik- und Agoraphobieskala (PAS, Fremdbeurteilungsbogen)

- Anzahl Fragen: 13 Items.
- Antwortkategorien: 0 – 4
- Punkte: max. 52
- Cut-Off Werte: 0 – 6 Punkte = grenzwertig bzw. Remission, 7 – 17 Punkte = leicht, 18 – 28 Punkte = mittel, 29 – 39 Punkte = schwer.

SKALEN DER PAS	ITEMS	N
1. Panikattacken	1, 2, 3	3
2. Agoraphobische Vermeidung	4, 5, 6,	3
3. Antizipatorische Angst	7, 8	2
4. Behinderung bzw. Einschränkung	9, 10, 11	3
5. Gesundheitsbefürchtungen	12, 13	2

Tabelle A.7: Berechnung der Panik- und Agoraphobieskala (PAS)

Die Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) Nebenwirkungsskala

- Anzahl Fragen: 59
- Wertebereich: 0 – 3, 4 = nicht beurteilbar.
- Männliche Items: 44 (Gynäkomastie), 47 (Erektile Dysfunktion) und 48 (Ejakulatorische Störung).
- Weibliche Items: 41 (Menorrhagie), 42 (Amenorrhö), 43 (Galaktorrhö) und 50 (Trockene Vagina).

Das AMDP-System

- Die Berechnung des AMDP-Systems erfolgte mittels der Subsyndromalen Skalen für affektive Störungen, welche in der Dissertation von Erich Vlašić «AMDP-System: Subsyndromale Skalen zur Charakterisierung von affektiven Störungen» (2007) ermittelt wurden. Tabelle A.8 Seite 213 zeigt die Subsyndromalen Skalen, welche in der Arbeitsgruppe um Markus Ising berechnet wurden.

A.1.3 Berechnung der Selbstbeurteilungsinstrumente

Beck Depression Inventory (BDI)

- Anzahl Fragen: 21 Items.
- Antwortkategorie: 0 – 3
- Punkte: 0 – 63

SUBSYNDROMALE SKALEN DES AMDP-SYSTEMS	ITEM	N
1. <i>Depressive Stimmung (DEPSTI)</i>	15, 18, 20, 60, 61, 62, 63, 64, 79, 80, 81	11
2. <i>Vegetative and Angst-Symptome (VEGANG)</i>	29, 65, 69, 117, 118, 119, 120, 122	8
3. <i>Somatisierung (SOMAT)</i>	28, 112, 114, 115, 126, 127, 128	7
4. <i>Schlaf und Appetenz (SCHLAPP)</i>	101, 102, 103, 104, 105, 106	6
5. <i>Kognitive Defizite (KOGDEF)</i>	9, 10, 11, 12, 19, 59	6
6. <i>Depressiver Wahn (DEPWAH)</i>	42, 43, 74	3
7. <i>Negative Selbstwahrnehmung (NEGSEL)</i>	71, 73, 95	3
8. <i>Hostilität (HOS)</i>	27, 67, 68, 94, 97, 98, 99	7
9. <i>Zwang (ZWANG)</i>	30, 31, 32	3

Tabelle A.8: Subsyndromale Skalen des AMDP-Systems für affektive Störungen (Nach: Vlašić, 2007; Ising et al., 2008)

- Cut-Off Werte: < 11 = unauffällig, $11 - 17$ = leichte bis mässige Ausprägung depressiver Symptome, ≥ 18 = klinisch relevant.

SKALEN DES BDI	
1. <i>Traurigkeit</i>	12. <i>Soziale Isolation</i>
2. <i>Pessimismus</i>	13. <i>Entschlussunfähigkeit</i>
3. <i>Versagen</i>	14. <i>Negatives Körperbild</i>
4. <i>Unzufriedenheit</i>	15. <i>Arbeitsunfähigkeit</i>
5. <i>Schuldgefühle</i>	16. <i>Schlafstörungen</i>
6. <i>Strafwünsche</i>	17. <i>Ermüdbarkeit</i>
7. <i>Selbsthass</i>	18. <i>Appetitverlust</i>
8. <i>Selbstklagen</i>	19. <i>Gewichtsverlust</i>
9. <i>Suizidimpulse</i>	20. <i>Hypochondrie</i>
10. <i>Weinen</i>	21. <i>Libidoverlust</i>
11. <i>Reizbarkeit</i>	

Tabelle A.9: Skalen des Beck Depression Inventory

Symptom-Checkliste (SCL-90-R)

- Anzahl Fragen: 90
- Auswertung: Einzelne Skalen s. A.10 Seite 214. GSI = Summenwerte (S1 – S10) dividiert durch die Anzahl der beantworteten Items des gesamten Tests. PST = Summe der Anzahl Items aller Skalen mit einem Itemwert grösser Null (= Belastungstendenz); PSDI = Summe der Summenwerte (S1 – S10) dividiert durch den Globalen Kennwert PST.

State-Trait-Angstinventar (STAI)

- Anzahl Fragen: 40
- Spannweite: min. 20; max. 80 Items.
- State-Angstskala: Item 1 – 20
- Trait-Angstskala: Items 21 – 40

SKALEN DER SCL-90-R	ITEM	N
1. Somatisierung (SOMA)	1, 4, 12, 27, 40, 42, 48, 49, 52, 53, 56, 58	12
2. Zwanghaftigkeit (ZWAN)	3, 9, 10, 28, 38, 45, 46, 51, 55, 65	10
3. Unsicherheit im Sozialkontakt (UNSI)	6, 21, 34, 36, 37, 41, 61, 69, 73	9
4. Depressivität (DEPR)	5, 14, 15, 20, 22, 26, 29, 30, 31, 32, 54, 71, 79	13
5. Ängstlichkeit (ANGS)	2, 17, 23, 33, 39, 57, 72, 78, 80, 86	10
6. Aggressivität/Feindseligkeit (AGGR)	11, 24, 63, 67, 74, 81	6
7. Phobische Angst (PHOB)	13, 25, 47, 50, 70, 75, 82	7
8. Paranoides Denken (PARA)	8, 18, 43, 68, 76, 83	6
9. Psychotizismus (PSYC)	7, 16, 35, 62, 77, 84, 85, 87, 88, 90	10
10. Zusatzfragen	19, 44, 59, 60, 64, 66, 89	7
GSI – Global Severity Index	SUM [S1 – S10] / 90	
PST – Positive Symptom Total	SUM [S1 – S10(Item1>0, Item2>0 etc.)]	
PSDI – Positive Symptom Distress Index	SUM [S1 – S10] / PST	

Tabelle A.10: Berechnung der SCL-90-R: GSI = Summe (SUM) der Summenwerte (S1 – S10) dividiert durch die Anzahl der beantworteten Items des gesamten Tests, i. d. R. 90; PST = Summe der Anzahl Items aller Skalen mit einem Itemwert grösser Null (= Belastungstendenz); PSDI = Summe der Summenwerte (S1 – S10) dividiert durch den Globalen Kennwert PST

- Inversion derjenigen Feststellungen, die in Richtung Angstfreiheit formuliert sind: Items 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 und 20 der State-Angstskala und Items 21, 26, 27, 30, 33, 36 und 39 der Trait-Angstskala.
- Berechnung: 5 - angekreuzter Wert.
- Auf die Auswertung sollte verzichtet werden, wenn mehr als zwei Feststellungen einer Skala unbeantwortet blieben.

Panik- und Agoraphobieskala (PAS, Patientenfragebogen)

- s. o.
- Umrechnung Item 5: Keine angstausslösende Situation = 0 Punkte, 1 Situation = 1 Punkt, 2 – 3 Situationen = 2 Punkte, 4 – 8 Situationen = 3 Punkte, mehr als 8 Situationen = 4 Punkte
- Cut-Off Werte: 0 – 8 Punkte = grenzwertig bzw. Remission, 9 – 18 Punkte = leicht, 19 – 28 Punkte = mittel, 29 – 39 Punkte = schwer, 40 – 52 Punkte = sehr schwer.

Geriatrische Depressionsskala (GDS, Kurzform)

- Anzahl Fragen: 15 Items.
- Antwortkategorie: ja oder nein
- Punkte: 0 – 15
- Berechnung: 1, 5, 7, 11, 13 = Nein; 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15 = Ja.

Zürcher Stufenplanstudie

Hamilton Depression Scale (HAMD-21) – Überblick

1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit):

- 0: Keine.
1: Nur auf Befragen geäußert.
2: Vom Patienten spontan geäußert.
3: Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen).
4: Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nonverbalen Kommunikation aus.

☐

2. Schuldgefühle

- 0: Keine.
1: Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben.
2: Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“.
3: Letztere Krankheit wird als Strafe gewertet. Versündigungswahn.
4: Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen.

☐

3. Suizid

- 0: Keiner.
1: Lebensüberdruß.
2: Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod.
3: Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten.
4: Suizidversuch (jeder ernste Versuch = 4).

☐

4. Einschlafstörung

- 0: Keine.
1: Gelegentliche Einschlafstörungen (mehr als ½ Stunde).
2: Regelmässige Einschlafstörung

☐

5. Durchschlafstörung

- 0: Keine.
1: Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf.
2: Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Ham- oder Stuhlentleerung).

☐

6. Schlafstörungen am Morgen

- 0: Keine.
1: Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen.
2: Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen.

☐

7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten

- 0: Keine Beeinträchtigung.
1: Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (*Arbeit oder Hobbys*) oder fühlt sich entsprechend.
2: Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten, muss sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit oder sprunghafte Entschlussänderungen erkennen.
3: Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer „3“ ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station.
4: Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer „4“ ankreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten

☐

8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)

- 0: Sprache und Denken normal.
1: Geringfügige Verlangsamung bei der Exploration.
2: Deutliche Verlangsamung bei der Exploration.
3: Exploration schwierig.
4: Ausgeprägter Stupor.

☐

9. Erregung

- 0: Keine.
1: Zappeligkeit.
2: Spielen mit den Fingern, Haaren etc.
3: Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können.
4: Händeringen, Nägelbeissen, Haareraufen, Lippenbeissen, etc.

☐

10. Angst – psychisch

- 0: Keine Schwierigkeiten.
1: Subjektive Spannung und Reizbarkeit.
2: Sorgt sich um Nichtigkeiten.
3: Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äussert.
4: Ängste werden spontan vorgebracht.

☐

11. Angst – somatisch

- Körperliche Begleitsymptome der Angst wie:
Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstossen) –
Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) –
Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) – Pollakurie – Schwitzen.

- 0: Keine. 1: Geringe. 2: Mässige. 3: Starke. 4: Extreme (Patient ist handlungsunfähig).

☐

12. Körperliche Symptome – gastrointestinale

- 0: Keine.
1: Appetitmangel, ist aber ohne Zuspuch. Schweregefühl im Abdomen.
2: Muss zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darm-Präparate.

☐

13. Körperliche Symptome – allgemeine

- 0: Keine.
1: Schweregefühl in den Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfung.
2: Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms „2“ ankreuzen!

☐

14. Genitalsymptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc.

- 0: Keine.
1: Geringe.
2: Starke.

☐

15. Hypochondrie

- 0: Keine.
1: Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen).
2: Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit.
3: Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc.
4: Hypochondrische Wahnvorstellungen.

☐

16. Gewichtsverlust (entweder A oder B ankreuzen)

A. aus Anamnese.

- 0: kein Gewichtsverlust.
1: Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit.
2: Sicherer Gewichtsverlust laut Patient.

☐

B. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust.

- 0: weniger als 0,5 kg/ Woche
1: mehr als 0,5kg/ Woche
2: mehr als 1kg/ Woche

☐

17. Krankheitseinsicht

- 0: Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist.
1: Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück.
2: Leugnet Krankheit ab.

☐

18. Tagesschwankungen

- A. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist „0“ (= keine Tagesschwankungen) anzukreuzen.

- 0: Keine Tagesschwankungen.
1: Symptome schlimmer am Morgen.
2: Symptome schlimmer am Abend.

☐

B. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie „0“ (= keine) an.

- 0: Keine.
1: Gering.
2: Stark.

☐

19. Depersonalisation, Derealisation wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen.

- 0: Keine.
1: Gering.
2: Mässig.
3: Stark.
4: Extrem (Patient ist handlungsunfähig).

☐

20. Paranoide Symptome

- 0: Keine.
1: Misstrauisch.
2: Beziehungsideen.
3: Beziehungs- und Verfolgungswahn.
4: Halluzinationen mit Verfolgungsinhalten

☐

21. Zwangssymptome

- 0: Keine.
1: Gering.
2: Stark.

☐

SUMMENSCORE:

Abbildung A.1: Übersicht HAMD

Zürcher Stufenplansstudie

Strukturierter Interviewleitfaden zur HAMD-21 (SIGH-D)

Interviewer

Die erste Frage für jedes Item sollte genauso wie formuliert gestellt werden. Oft wird diese Frage genug Informationen über den Schweregrad und die Häufigkeit eines Symptoms bringen, um zu einer verlässlichen Beurteilung des Items zu gelangen. Zusatzfragen sind für den Fall vorgesehen, dass eine weitere Explorations- oder zusätzliche Klärung von Symptomen notwendig ist. Die spezifizierten Fragen sollten gestellt werden bis genügend Informationen für eine verlässliche Beurteilung des Items vorliegen. In einigen Fällen werden Sie eigene Zusatzfragen formulieren müssen, um die notwendigen Informationen zu erhalten.

Bemerkungen

Beurteilungszellraum: Obwohl die Interviewfragen so formuliert sind, dass das Rating auf die letzte Woche bezieht, benutzen einige Untersucher das Instrument als Veränderungsmass bezogen auf die letzten 2 oder 3 Tage. In diesem Fall könnten die Fragen eingeleitet werden mit „In den letzten Tagen...“

Item „Gewichtsverlust“: Es wird empfohlen, dass dieses Item positiv geratet wird, wenn immer der Patient Gewicht verloren hat relativ zum Ausgangsgewicht (z.B. vor der gegenwärtigen depressiven Episode). Wenn der Patient an Gewicht zunimmt, sollte das Item nicht mehr positiv beurteilt werden, auch wenn es immer noch unterhalb des Ausgangsgewichts liegt.

Bezug auf „gewöhnliche“ und „normale“ Umstände: Verschiedene der Interviewfragen beziehen sich auf das „gewöhnliche“ oder „normale“ Niveau. In einigen Fällen, wenn der Patient z.B. eine Dysphymie oder eine saisonal abhängige Verlaufsförmigkeit hat, sollte der Bezug genommen werden auf die letzte Zeit, wo er sich für mindestens einige Wochen gut gefühlt hat (d.h. nicht depressiv oder manisch war).

Reihenfolge der Fragen: Die Reihenfolge der Fragen zu den einzelnen Items entspricht nicht der Reihenfolge der Items in der Hamilton Skala. Es wurde versucht, die Items nach einheitlichen Gesichtspunkten zu gruppieren, um die Erhebung zu erleichtern. Die Fragen müssen jedoch nicht in der vorgegebenen Reihenfolge gestellt werden. Am Ende des Interviews müssen jedoch alle Items abgefragt worden sein und der Untersucher in der Lage sein, zu allen Items Stellung zu nehmen.

Fragen und Rating der Items

FRAGEN	ITEMS	R
Einleitung Ich würde Ihnen gerne einige Fragen über die vergangene Woche stellen: • Wie haben Sie sich seit dem letzten (WOCHENTAG) gefühlt? • WENN AMBULANTER PATIENT: Haben Sie gearbeitet? WENN NICHT: Warum nicht?		
1. Depressive Stimmung • Wie war Ihre Stimmung in der vergangenen Woche? • Haben Sie sich niedergeschlagen oder deprimiert gefühlt? • Waren Sie traurig oder hoffnungslos? • Wie oft haben Sie sich in der vergangenen Woche (EIGENER BEGRIFF) gefühlt? Jeden Tag? Den ganzen Tag lang? • Haben Sie jemals geweint? • FALLS DEPRESSIVE STIMMUNG (1-4) markiert, fragt man: Wie lange fühlen Sie sich schon so?	1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit): 0: Keine. 1: Nur auf Befragen geklärt. 2: Vom Patienten spontan geklärt. 3: Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen). 4: Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbale und nonverbale Kommunikation aus.	0 1 2 3 4

Stufenplansstudie, Prä-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Cienia Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

1

Zürcher Stufenplansstudie

2. Schuldgefühle • Waren Sie mit sich selbst in der vergangenen Woche besonders kritisch? Haben Sie das Gefühl gehabt, dass Sie etwas falsch gemacht haben, oder dass Sie jemanden enttäuscht hatten? WENN JA: Welche Gedanken haben Sie sich darüber gemacht? • Haben Sie sich in der letzten Woche Vorwürfe gemacht über etwas, was Sie getan oder auch was Sie nicht getan haben? • Haben Sie das Gefühl, dass (DIESE DEPRESSION) eine Folge Ihres Verhaltens ist? • Haben Sie das Gefühl, dass Ihre Krankheit eine Strafe für Ihr Verhalten ist?	2. Schuldgefühle 0: Keine. 1: Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben. 2: Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“. 3: Jüngere Krankheit wird als Strafe gewertet, Verdammungsgewinn. 4: Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen.	0 1 2 3 4
3. Suizid • Haben Sie in der vergangenen Woche das Gefühl, dass Ihr Leben nicht lebenswert ist, dass es besser wäre, wenn Sie tot wären? Hatten Sie auch Gedanken, sich selbst etwas anzutun oder sich sogar das Leben zu nehmen? • WENN JA: Wie wollten Sie sich verletzen oder das Leben nehmen? Haben Sie auch tatsächlich etwas getan, um sich zu verletzen?	3. Suizid 0: Keiner. 1: Lebensüberdruß. 2: Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod. 3: Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten. 4: Suizidversuch (jeder ernste Versuch = 4).	0 1 2 3 4
4. Einschlafstörung • Wie haben Sie in der letzten Woche geschlafen? • Hatten Sie Schwierigkeiten, zur Nacht einzuschlafen (Nachdem Sie ins Bett gegangen sind, wie lange hat es gedauert, bis Sie schlussendlich eingeschlafen sind)? • In wie vielen Nächten in der vergangenen Woche hatten Sie diese Einschlafstörungen?	4. Einschlafstörung 0: Keine. 1: Gelegentliche Einschlafstörungen (mehr als 1/2 Stunde). 2: Regelmässige Einschlafstörung.	0 1 2
5. Durchschlafstörung • Sind Sie in der vergangenen Woche mitten in der Nacht aufgewacht? WENN JA: Stehen Sie dann auf? Was machen Sie dann? (Nur zur Toilette gehen?) • Nachdem Sie wieder im Bett waren, konnten Sie wieder schnell einschlafen? • Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Schlaf in einigen Nächten unruhig oder gestört war?	5. Durchschlafstörung 0: Keine. 1: Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf. 2: Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Ham- oder Stuhlentleerung).	0 1 2
6. Schlafstörungen am Morgen • Wann sind Sie in der letzten Woche spätestens aufgewacht? • WENN FRÜHZEITIGES ERWACHEN: Sind Sie mit einem Wecker oder von selbst aufgewacht? Wann wachen Sie normalerweise auf (in der Zeit bevor Sie depressiv wurden)?	6. Schlafstörungen am Morgen 0: Keine. 1: Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen. 2: Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen.	0 1 2
7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten • Wie haben Sie in der vergangenen Woche Ihre Zeit verbracht (WENN DER PATIENT NICHT ARBEITEN WAR)? • Waren Sie an den Tätigkeiten, die Sie gemacht haben, interessiert oder hatten Sie das Gefühl, dass Sie sich dazu zwingen mussten? • Haben Sie in der vergangenen Woche mit irgendeiner Beschäftigung aufgehört, die Sie früher regelmässig gemacht haben? WENN JA: Warum? • Können Sie sich auf irgendetwas freuen, was Sie in	7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten 0: Keine Beeinträchtigung. 1: Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlägt bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbys) oder fühlt sich entsprechend. 2: Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten, muss sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entschlackungslosigkeit oder sprunghafte Entscheidungswandelungen erkennen. 3: Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf.	0 1 2 3 4

Stufenplansstudie, Prä-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Cienia Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

2

Abbildung A.2: HAMD Seite 1

Zürcher Stufenplansstudie

nächster Zeit tun werden? • (BEI FOLGEUNTERSUCHUNG): Ist das Interesse an den Tätigkeiten wieder normal für Sie?	oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer „3“ ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station. 4: Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer „4“ anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann.	
8. Depressive Hemmung Die Beurteilung dieses Symptoms basiert auf der Beobachtung während des Interviews.	8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik): 0: Sprache und Denken normal. 1: Geringfügige Verlangsamung bei der Exploration. 2: Deutliche Verlangsamung bei der Exploration. 3: Exploration schwierig. 4: Ausgesprochene Störung.	0 1 2 3 4
9. Erregung Die Beurteilung dieses Symptoms basiert auf der Beobachtung während des Interviews.	9. Erregung 0: Keine. 1: Zappeligkeit. 2: Spielen mit den Fingern, Haaren etc. 3: Hiv- und herlaufen, nicht still sitzen können. 4: Händerringen, Nagebissen, Haareräufen, Lippenbissen, etc.	0 1 2 3 4
10. Angst – psychisch • Haben Sie sich in der vergangenen Woche besonders angespannt oder reizbar unruhig gefühlt? • Haben Sie sich wegen „Kleinigkeiten“ vermehrt Sorgen gemacht, d.h. sich mit Dingen aufgehalten, für die Sie normalerweise keine Zeit verlieren würden? WENN JA: Was war das zum Beispiel?	10. Angst – psychisch 0: Keine Schwierigkeiten. 1: Subjektive Spannung und Reizbarkeit. 2: Sorgt sich um Nichtigkeiten. 3: Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise ausser. 4: Ängste werden spontan vorgebracht.	0 1 2 3 4
11. Angst – somatisch • Hatten Sie in der vergangenen Woche körperliche Beschwerden, die manchmal auftreten können, wenn man nervös ist, wie z.B. (LESEN SIE DEM PATIENTEN DIE FOLGENDEN VERSCHIEDENEN SYMPTOME VOR, MACHEN SIE EINE KLEINE PAUSE NACH JEDEM SYMPTOM) - Gastrointestinale Symptome: Mundtrockenheit, Blähungen, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstossen – Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) - Kardiovaskuläre Symptome: Herzklöpfen, Kopfschmerzen. - Respiratorische Symptome: Hyperventilation, Seufzen. - Häufiges Wasserlassen (Pollakiurie). - Schwitzen. • Wie stark sind Sie von diesen Symptomen in der vergangenen Woche betroffen gewesen? (In welcher Stärke sind sie aufgetreten? Wie oft sind sie aufgetreten)? • BEACHT: BEURTEILEN SIE KEINE SYMPTOME, DIE EINEDEUTIG AUF EINE MEDIKATION ZURÜCKGEFÜHRT WERDEN KÖNNEN (Z.B. MUNDTROCKENHEIT UND IMIPRAMIN).	11. Angst – somatisch Körperliche Begleitsymptome der Angst wie: Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winden, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstossen) – Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) – Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) – Pollakiurie – Schwinden. 0: Keine. 1: Geringe. 2: Mässige. 3: Starke. 4: Extreme (Patient ist handlungsunfähig).	0 1 2 3 4

Stufenplansstudie, Prä-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Cienia Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

3

Abbildung A.3: HAMD Seite 2

Zürcher Stufenplansstudie

12. Körperliche Symptome – gastrointestinale • Wie war Ihr Appetit in der vergangenen Woche? (Wie war Ihr Appetit im Vergleich zu den Tagen Ihrer Gesundheit?) • Mussten Sie sich zum Essen zwingen? Mussten andere Menschen Sie dazu anhalten, zu essen?	12. Körperliche Symptome – gastrointestinale 0: Keine. 1: Appetitmangel, isst aber ohne Zuspruch. Schwerer Appetit im Abdomen. 2: Muss zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darm-Präparate.	0 1 2
13. Körperliche Symptome – allgemeine • Wie war es in der vergangenen Woche um Ihre Energie bestellt? • Haben Sie sich in der vergangenen Woche ständig müde gefühlt? • Haben Sie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen oder Rückenschmerzen gehabt? • Haben Sie in der vergangenen Woche ein Schweregefühl in den Gliedern, im Rücken oder im Kopf gehabt?	13. Körperliche Symptome – allgemeine 0: Keine. 1: Schweregefühl in den Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken, Kopf oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit. 2: Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms „2“ ankreuzen!	0 1 2
14. Genitalsymptome • Wie stand es mit Ihrem Interesse am Geschlechtsleben in der vergangenen Woche (ich meine nicht sexuelle Aktivitäten, sondern Ihr Interesse am Geschlechtsleben)? • Haben Sie eine Veränderung an Ihrem Interesse am Geschlechtsleben bemerkt (verglichen mit der Zeit, in der Sie nicht depressiv waren)? • Haben Sie an diese Veränderungen mehrfach gedacht? WENN NICHT: Ist das ungewöhnlich für Sie?	14. Genitalsymptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc. 0: Keine. 1: Geringe. 2: Starke.	0 1 2
15. Hypochondrie • Haben Sie in der vergangenen Woche häufig an Ihre körperliche Gesundheit oder an Ihre körperliche Funktionen gedacht (verglichen mit der Zeit als Sie sich gesund gefühlt hatten)? • Klagen Sie viel darüber, wie Sie sich körperlich fühlen? • Haben Sie jemanden um Hilfe gefragt bei Dingen, die Sie normalerweise selbstständig machen? WENN JA: Was war das z.B.? Wie oft ist das aufgetreten?	15. Hypochondrie 0: Keine. 1: Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen). 2: Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit. 3: Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc. 4: Hypochondrische Wahnvorstellungen.	0 1 2 3 4
16. Gewichtsverlust • Haben Sie seit dem Beginn der (DEPRESSIVEN VERSTIMMUNG) an Gewicht verloren? WENN JA: Wie viel? • WENN NICHT SICHER: Glauben Sie, dass die Kleider nun etwas zu weit für Sie sind? • BEI FOLGEUNTERSUCHUNGEN: Haben Sie wieder an Gewicht gewonnen?	16. Gewichtsverlust (entweder A oder B, aus Anamnese). A. aus Anamnese. 0: kein Gewichtsverlust. 1: Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit früherer Krankheit. 2: Sicherer Gewichtsverlust laut Patient. B. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust. 0: weniger als 0.5 kg/ Woche. 1: mehr als 0.5 kg/ Woche. 2: mehr als 1 kg/ Woche.	A/B 0 1 2
17. Krankheitseinsicht Die Beurteilung dieses Symptoms basiert auf der Beobachtung bzw. der Art der gegebenen Antworten während des Interviews.	17. Krankheitseinsicht 0: Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist. 1: Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte	0 1 2

Stufenplansstudie, Prä-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Cienia Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

4

Abbildung A.4: HAMD Seite 3

Abbildung A.5: HAMD Seite 4

Zürcher Stufenplansstudie

	Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhbedürfnis etc. zurück. 2. Leugnet Krankheit ab.	
18. Tagesschwankungen* • Haben Sie sich in der vergangenen Woche zu einer bestimmten Tageszeit besser oder schlechter gefühlt – morgens oder abends? • WENN VARIATIONEN BESTEHEN: Wie viel schlechter haben Sie sich (MORGENS ODER ABENDS) gefühlt? • WENN UNSICHER: Ein bisschen schlechter oder stark?	18. Tagesschwankungen A. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist „0“ (= keine Tagesschwankungen) anzukreuzen. B. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie „0“ (= keine) an. 0: Keine Tagesschwankungen. 1: Symptome schlimmer am Morgen. 2: Symptome schlimmer am Abend. B. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie „0“ (= keine) an. 0: Keine. 1: Gering. 2: Stark.	B 0 1 2
19. Depersonalisation, Derealisation* • Haben Sie in der vergangenen Woche jemals plötzlich das Gefühl gehabt, dass alles unwirklich ist oder wie in einem Traum, oder dass Sie von anderen Menschen auf eigenartige Weise distanziert sind? Haben Sie das Gefühl gehabt, wie wenn Sie schwelben würden? WENN JA: Wie stark war das ausgeprägt? Wie oft ist das in der vergangenen Woche aufgetreten?	19. Depersonalisation, Derealisation on wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen. 0: Keine. 1: Gering. 2: Mässig. 3: Stark. 4: Extrem (Patient ist handlungsunfähig).	0 1 2 3 4
20. Paranoide Symptome* • Haben Sie in der vergangenen Woche jemals das Gefühl gehabt, dass Ihnen irgendjemand Böses will, oder dass Sie jemand verletzen will? • WENN NEIN: Oder ist es z.B. einmal vorgekommen, dass Sie das Gefühl hatten, dass jemand hinter Ihrem Rücken über Sie spricht? • WENN JA: Erzählen Sie mir bitte mehr darüber!	20. Paranoide Symptome 0: Keine. 1: Mistrauisch. 2: Beziehungsideen. 3: Beziehungs- und Verfolgungswahn. 4: Halluzinationen mit Verfolgungsinhalten	0 1 2 3 4
21. Zwangssymptome* • Ist es in der vergangenen Woche vorgekommen, dass Sie irgendwelche Handlungen immer wieder durchführen mussten, wie z.B. mehrmals prüfen, ob die Türen abgesperrt sind? WENN JA: Können Sie mir ein Beispiel nennen? • Ist es in der vergangenen Woche vorgekommen, dass Ihnen immer wieder dieselben Gedanken durch den Kopf gegangen sind, auch wenn sie Ihnen unsinnig erschienen sind? WENN JA: Können Sie mir ein Beispiel geben?	21. Zwangssymptome 0: Keine. 1: Gering. 2: Stark.	0 1 2
TOTAL HAMD-21:		

Stufenplansstudie, Prä-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Cienia Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

5

Zürcher Stufenplansstudie

Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS)			
Die Bewertung sollte nach einem Interview durchgeführt werden, das von mehr allgemeinen Fragen ausgeht und zu detaillierten Symptomen führt, um eine genaue Bewertung des Schweregrades zu erreichen. Der Untersucher muss sich entscheiden, ob seine Beurteilung mit der genauen Beschreibung der Stufen 0, 2, 4, 6 übereinstimmt oder dazwischen liegt (1, 3, 5). Depressive Patienten, die nicht nach den folgenden 10 Items beurteilt werden können, sind extrem selten! Wenn vom Patienten selbst keine genauen Antworten zu erhalten sind, sollte sich die Beurteilung auf alle relevanten Anhaltspunkte und Informationen aus anderen Quellen in Übereinstimmung mit der üblichen klinischen Erfahrung stützen.			
1. Sichtbare Traurigkeit Dieses Item beinhaltet die sich in Sprache Mimik und Haltung ausdrückende Multisigkeit, Niedergeschlagenheit und Verzweiflung. ① Keine Traurigkeit. ② Sieht niedergeschlagen aus, ist aber ohne Schwierigkeiten aufzuheitern. ③ Wirkt die meiste Zeit über traurig und unglücklich. ④ Sieht die ganze Zeit über traurig und unglücklich aus. Extreme Niedergeschlagenheit.	3. Innere Stimmung Dieses Item beinhaltet ein schwerdefinierbares Gefühl von Misbehagen als auch Gereiztheit, Unruhe, innere Erregung bis hin zu Angst und Panik. Bewerten Sie nach Stärke, Häufigkeit, Dauer und dem Ausmass, in dem Berührung gesucht wird. ① Leicht. Nur vorübergehende innere Spannung. ② Gelegentlich Gefühl von Misbehagen und Gereiztheit. ③ Anhaltendes Gefühl innerer Spannung oder Erregung. Kurzzeitige Panikanfälle, die der Patient nur mit Mühe beherrscht. ④ Nicht beherrschbare Angst oder Erregung. Überwältigende Panik.		
2. Berichtete Traurigkeit Beinhaltet die vom Patienten berichtete traurige Stimmung, gleichgültig ob sich diese sichtbar ausdrückt oder nicht, einschliesslich Entmutigung, Niedergeschlagenheit, dem Gefühl der Hilflosigkeit und Hoffungslosigkeit. Bewerten Sie nach Stärke, Dauer und Ausmass der Stimmungsbeeinflussbarkeit durch äussere Ereignisse. ① Vorübergehende Traurigkeit je nach den Umständen. ② Traurig oder mutlos, jedoch ohne Schwierigkeiten aufzuheitern. ③ Intensives Gefühl der Traurigkeit und Hoffungslosigkeit. Die Stimmung ist jedoch immer noch durch äussere Umstände beeinflussbar. ④ Andauernde oder unveränderliche Traurigkeit, Multisigkeit oder Hoffungslosigkeit.	4. Schlaflosigkeit Beinhaltet die subjektive Erfahrung verminderter Schlafdauer oder -tiefe, verglichen mit dem vorher normalen Schlafverhalten. ① Schläft wie gewöhnlich. ② Leichte Schwierigkeiten einzuschlafen. Oberflächlich, unruhiger Schlaf. Geringfügig verkürzte Schlafdauer. ③ Schlaf mindestens 2 Stunden verkürzt oder unterbrochen. ④ Weniger als 2 bis 3 Stunden Schlaf.		

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Cienia Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

1

Abbildung A.6: HAMD Seite 5

Zürcher Stufenplansstudie

5. Appetitverlust Beinhaltet das Gefühl der Abnahme des Appetits, verglichen mit dem vorherigen normalen Zustand. Bewerten Sie nach Stärke des Appetitverlusts oder dem zum Essen benötigten Zwang. ① Normaler oder verstärkter Appetit. ② Geringfügige Appetitminderung. ③ Kein Appetit. Nahrung wie ohne Geschmack. ④ Nur mit Überredung zum Essen zu bewegen.	8. Gefühllosigkeit Beinhaltet das subjektive Empfinden des verminderten Interesses für die Umgebung oder Aktivitäten, die vorher Freude bereiteten. ① Normales Interesse für Umgebung oder für andere Menschen. ② Vermindertes Interesse für Aktivitäten, die vorher Freude bereiteten. ③ Verlust des Interesses für die Umgebung. Verlust der Gefühle für Freunde und Angehörige. ④ Die Erfahrung der Gefühllosigkeit. Unfähig Ärger, Trauer oder Freude zu empfinden. Vollständiger oder schmerzhaft empfandener Verlust des Gefühls für nahe Verwandte und Freunde.	
6. Konzentrationsschwierigkeiten Beinhaltet Schwierigkeiten der Konzentration, anfangen vom einfachen Sammeln der eigenen Gedanken bis zum völligen Verlust der Konzentrationsfähigkeit. Bewerten Sie nach Stärke, Häufigkeit und Ausmass der Unfähigkeit zur Konzentration. ① Keine Konzentrationsschwierigkeiten. ② Gelegentliche Schwierigkeiten die eigenen Gedanken zu sammeln. ③ Schwierigkeiten sich zu konzentrieren und einen Gedanken festzuhalten. ④ Nicht in der Lage ohne Schwierigkeiten zu lesen oder ein Gespräch zu führen.	9. Pessimistische Gedanken Beinhaltet Schuldgefühle, Minderwertigkeitsgefühle, Selbstvorwürfe, Verdünnungsideen, Reuegefühle und Verarmungsideen. ① Keine pessimistischen Gedanken. ② Zeitweilige Gedanken „versagt zu haben“, Selbstvorwürfe und Selbsterniedrigungen. ③ Beständige Selbstanklagen. Eindeutige, aber logisch noch haltbare Schuld- und Verdünnungsideen. Zu nehmend pessimistisch in Bezug auf die Zukunft. ④ Verarmungswahn, Reuegefühl nicht wiederzuzumachende Sünden und Schuld. Selbstanklagen, die logisch absurd, jedoch anerkennbar sind.	
7. Unfähigkeit Beinhaltet Schwierigkeiten „in Schwung zu kommen“ oder Verlangsamung bei Beginn der Durchführung der täglichen Arbeiten. ① Nahezu keine Schwierigkeiten „in Schwung zu kommen“. Keine Trägheit. ② Schwierigkeiten, aktiv zu werden. ③ Schwierigkeiten einfache Routinetätigkeiten in Angriff zu nehmen, Ausführung nur mit Mühe. ④ Vollständige Unfähigkeit. Unfähig ohne Hilfe etwas zu tun.	10. Selbstmordgedanken Beinhaltet das Gefühl das Leben sei nicht mehr lebenswert, der natürliche Tod sei eine Erlösung, Selbstmordgedanken und Vorbereitung zum Selbstmord. Selbstmordversuche sollten die Bewertung nicht direkt beeinflussen. ① Freude am Leben oder die Ansicht, dass man im Leben die Dinge nehmen muss, wie sie kommen. ② Lebensmüde. Nur zeitweilige Selbstmordgedanken. ③ Lieber tot. Selbstmordgedanken sind häufig. Selbstmord wird als möglicher Ausweg angesehen, jedoch keine genauen Pläne oder Absichten. ④ Deutliche Selbstmordpläne und -absichten, falls sich eine Gelegenheit bietet. Aktive Vorbereitung zum Selbstmord.	

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Cienia Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

2

Abbildung A.7: MADRS Seite 1

Zürcher Stufenplansstudie

Hamilton Anxiety Scale (HAMA)									
Bitte jeweils nur die Zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!									
noch vorhanden	gering	mässig	stark	sehr stark	noch vorhanden	gering	mässig	stark	sehr stark
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
1. Ängstliche Stimmung Sorgen, Erwartung des Schlimmsten, furchtvolle Erwartungen, Restbkeit.					8. Allgemeine somatische Symptome (sensorisch) Tinnitus (Ohrensausen, Ohrenklingen), verschwommenes Sehen, Hitzezustände und Kälteschauer, Schwächegefühl, Kribbeln.				
2. Spannung Gefühl von Gespanntheit, Erschöpfbarkeit, Schreckhaftigkeit, Neigung zum Weinen, Zittern, Gefühl von Unruhe, Raschlosigkeit, Unfähigkeit sich zu entspannen.					9. Kardiovaskuläre Symptome Tachykardie, Herzkippen, Brustschmerzen, Pochen in den Gefässen, Ohnmachtsgefühle, Aussetzen des Herzschlags.				
3. Furcht vor Dunkelheit, vor Fremden, vor Allein gelassenwerden, vor Tieren, vor Strassenverkehr, vor Menschenmengen.					10. Respiratorische Symptome Druck- oder Engpfergefühl in der Brust, Ersticken, Seutzer, Dyspnoe.				
4. Schlaflosigkeit Einschlafschwierigkeiten, Durchschlafstörungen, Nicht-Ausgeruhesein u. Abgeschlagenheit beim Aufwachen, Träume, Alpträume, Pavor nocturnus.					11. Gastro-intestinale Symptome Schluckbeschwerden, Blähungen, Bauchschmerzen, Schmerzen vor oder nach dem Essen, Sodbrennen, Magenbrönnen, Völlegefühl, saures Aufstossen, Übelkeit, Erbrechen, Darmkoliken, Durchfall, Gewichtsverlust, Verstopfung.				
5. Intellektuelle Leistungsbeeinträchtigung Konzentrationschwierigkeiten, Gedächtnisschwäche.					12. Uro-genitale Symptome Häufiges Wasserlassen, Händräng, Amenorrhoe, Menorrhagie, Entwicklung einer Frigidität, Ejaculatio praecox, Libidoverlust, Impotenz.				
6. Depressive Stimmung Interessverlust, mangelnde Freude an Hobbys, Niedergeschlagenheit, vorzeitiges Aufstehen, Tagesschwankungen.					13. Neurovegetative Symptome Mundtrockenheit, Erhitzen, Blässe, Neigung zum Schwitzen, Schwindel, Spannungskopfschmerz, Gähnen.				
7. Allgemeine somatische Symptome (muskulär) Muskelschmerzen, Muskelzuckungen, Muskelsteifheit, myoklonische Zuckungen, Zähneknirschen, unsichere Stimme, erhöhter Muskeltonus.					14. Verhalten beim Interview Zappeligkeit, Raschlosigkeit oder Hin- und Herlaufen, Händertremor, Augenbrauenfurchen, abgespanntes Gesicht, Seutzer oder beschleunigte Atmung, blasses Gesicht, Schlucksticken, Lidschlagen, Tic, Schwinden.				
Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!									
Somatische Angst <input type="checkbox"/>		Psychische Angst <input type="checkbox"/>		Gesamt <input type="checkbox"/>					
(Summe der Items 1,2,3,4,5,6,7,8)		(Summe der Items 9,10,11,12,13)							

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Cienia Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

1

Abbildung A.8: MADRS Seite 2

Abbildung A.9: HAMA Seite 1

Zürcher Stufenplansstudie

Interviewleitfaden zur Hamilton Anxiety Scale (HARS-IG)

Anleitung für den Interviewer

Beziehen Sie sich auf die 0-4 Punkteskala unter A (Einschätzung des Ausmasses), um alle 14 Items zu raten. Sehr wichtig: benützen Sie die Kriterien, die unter B erwähnt sind, denn sie definieren noch genauer jede Punkteskala der Ausmasseseinschätzung. Und benützen Sie die Fragen, welche unter B aufgelistet sind, um zu Informationen für jedes Ausmassrating zu gelangen.

A. Einschätzung des Ausmasses

0 – NICHT VORHANDEN.

1 – GERING. Kommt unregelmässig und für kurze Zeit vor.

2 – MÄSSIG. Kommt öfters vor und dauert länger. Es braucht von Seiten des Patienten beträchtlichen Aufwand um damit fertig zu werden.

3 – STARK. Fortwährend und das Leben des Patienten bestimmend.

4 – SEHR STARK. Unfähig machend.

B. Fragen und Kriterien für das Einschätzung des Symptomausmasses

1 – GERING. Raten Sie GERING, wenn das Symptom vorhanden ist, aber weniger als 50% der Zeit. Wie oft kommen diese Gefühle/ Symptome vor? Wie lange dauern sie an (kurze oder lange Zeit)?

2 – MÄSSIG. Raten Sie MÄSSIG, wenn das Symptom mehr als 50% der Zeit vorhanden ist, aber nicht fortwährend. Sind die Symptome eher regelmässig vorhanden oder öfters vorhanden als selten der? (Oder sind sie mehr vorhanden als abwesend? Oder umgekehrt? Oder sind sie mehr oder weniger 50% der Zeit vorhanden?)

3 – STARK. Raten Sie STARK, wenn das Symptom fortwährend vorhanden ist. Sind diese Gefühle/ Symptome fortwährend da gewesen? Beherrschen sie Ihr Leben? Wie machen sie das?

4 – SEHR STARK. Raten Sie SEHR STARK wenn das Symptom einschränkend/ hindernd ist. Sind Sie von diesen Gefühlen/ Symptome eingeschränkt/ unfähig gemacht worden. (z.B.: Schauen Sie auf die Unfähigkeit für sich zu sorgen, grosse soziale/ berufliche Einschränkung. Unfähig ohne Hilfe etwas zu unternehmen, die meisten Bereiche des Lebens sind unterbrochen) (Für stationäre Patienten: unfähig an Stationsaktivitäten teilzunehmen, Arztkonsultationen, Gruppen, Bewegungstherapien, Versammlungen, unfähig auf die persönliche Hygiene zu achten, etc.) (Für ambulante Patienten: beinhaltet die Unfähigkeit im Beruf zu funktionieren, unterbrochene Beziehungen, Unfähigkeit für sich zu sorgen, etc.) Sind Sie aufgrund dieser Gefühle oder Symptome unfähig gewesen zu funktionieren? Welche Bereiche Ihres Lebens wurden unterbrochen/ sind davon betroffen?

C. Nebenwirkungen von Medikamenten

Gewisse Symptome können Medikamentennebenwirkungen sein (z.B. trockener Mund, verschwommene Sicht, Magenbeschwerden). Beurteilen Sie sorgfältig, ob ein Symptom aufgrund eines Medikamentes oder aufgrund der Angst gegeben ist. Wenn ein Symptom als Medikamentennebenwirkung eingeschätzt wird, muss es nicht als vorhanden geratet werden.

FRAGEN	RATING
Anleitung für Patienten: Ich würde Ihnen gerne einige Fragen stellen, die vergangene Woche stellen. Wenn Sie die Frage beantworten, denken Sie über Ihre Gedanken und Gefühle seit dem letzten (NAME DES WOCHENTAGES) bis heute.	
1. Ängstliche Stimmung • Wie ist Ihre Stimmung diese letzte Woche gewesen? Haben Sie sich Sorgen gemacht oder das Schlimmste erwartet? Haben Sie das Gefühl funktionaler Erwartungen oder Reizbarkeit?	nicht vorhanden – 0 gering – 1 mässig – 2 Stark – 3 sehr stark – 4
2. Spannung • Haben Sie in der letzten Woche Gefühle von Gespanntheit oder Erschöpfung? Erschrecken Sie leicht? Neigten Sie leicht zum Weinen? Irgendwelches Zittern? Irgendwelche Gefühle von Unruhe oder das Gefühle unfähig zu sein sich zu entspannen?	nicht vorhanden – 0 gering – 1 mässig – 2 Stark – 3 sehr stark – 4

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

2

Abbildung A.10: HAMA Seite 2

Zürcher Stufenplansstudie

14. Verhalten beim Interview

Beurteilen und schätzen Sie das Vorhandensein jedes der folgenden Symptome und/ oder Verhalten während des Interviews: Zappeligkeit, Rastlosigkeit oder Hin- und Herlaufen, Händereinnern, Augenbrauenfurchen, abgespanntes Gesicht, Seufzer oder beschleunigte Atmung, blasses Gesicht, Schwellung, Luftschlucken, Lidzucken, gewellte Pupillen, Schwitzen, rasche Sehnervreflexe, Tics?

nicht vorhanden – 0	gering – 1
mässig – 2	Stark – 3
sehr stark – 4	

Gesamtscore des 14-Items HARS-IG

Wenn mit JA auf eine der oben genannten Fragen geantwortet wird, bestimmen sie den Ausmass (1-4) mit Hilfe der Kriterien und Fragen unter A, B und C. Wenn mit NEIN geantwortet wird, raten Sie NICHT VORHANDEN (0).

CGI – Clinical Global Impressions

Fragen 2 und 3 müssen bei Erstbewertungen ausgeklammert werden, indem man 0 (nicht beurteilbar) ankreuzt.

1. Schweregrad der Krankheit

Zielen Sie Ihren gesamten Erfahrungsschatz an dieser Art von Kranken in Betracht, und geben Sie an, wie hoch Sie den jetzigen Grad der seelischen Erkrankung des Patienten einschätzen.

0 Nicht beurteilbar	0 Nicht beurteilbar
1 Patient ist überhaupt nicht krank	1 Zustand ist sehr viel besser
2 Patient ist Grenzfall psychiatrischer Erkrankung	2 Zustand ist viel besser
3 Patient ist nur leicht krank	3 Zustand ist nur wenig besser
4 Patient ist mässig krank	4 Zustand ist unverändert
5 Patient ist deutlich krank	5 Zustand ist etwas schlechter
6 Patient ist schwer krank	6 Zustand ist viel schlechter
7 Patient gehört zu den extrem schwer Kranken	7 Zustand ist sehr viel schlechter

2. Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung

Beurteilen Sie dabei die Zustandsänderung insgesamt, also nicht nur das Ergebnis der Medikamentenbehandlung. Bitte vergleichen Sie den jetzigen Zustand des Patienten mit dem zu Beginn der Studie, und geben Sie an, inwieweit sich das Krankheitsbild des Patienten geändert hat.

3. Wirksamkeits-Index

Bitte beurteilen Sie das Verhältnis von therapeutischem Effekt und auftretenden Nebenwirkungen.

3.1. Therapeutische Wirksamkeit (gewünschte Arzneimittelwirkung)	3.2. Unerwünschte Wirkungen (Therapierisiken)
0 Nicht beurteilbar	0 Nicht beurteilbar
1 Sehr gut – Umfassende Besserung. Vollständige oder fast vollständige Remission aller Symptome.	1 Keine.
2 Mässig – Deutliche Besserung. Teilweise.	2 Beeinträchtigen den Patienten nicht wesentlich.
3 Gering – Leichte Besserung. Eine weitere Behandlung des Patienten ist dennoch nötig.	3 Beeinträchtigen den Patienten wesentlich.
4 Zustand unverändert oder verschlechtert.	4 Überwiegen die therapeutische Wirksamkeit.

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

4

Abbildung A.12: HAMA Seite 4 und CGI

Zürcher Stufenplansstudie

3. Furcht

• Haben Sie sich in der letzten Woche vor der Dunkelheit gefürchtet? Haben Sie von Fremden Angst oder Allein gelassen zu werden? Vor Tieren? Vor dem Strassenverkehr? Vor Menschenmengen?

nicht vorhanden – 0	gering – 1
mässig – 2	Stark – 3
sehr stark – 4	

4. Schlaflosigkeit

• Wie haben Sie letzte Woche geschlafen? Haben Sie irgendwelche Schwierigkeiten oder Probleme zu Beginn der Nacht einzuschlafen? Wie lange brauchten Sie um einzuschlafen im Vergleich zu sonst? Wie steht es mit dem Gefühl, dass Ihr Schlaf an manchen Nächten rastlos, unterbrochen oder unbefriedigend war? Sind Sie mitten in der Nacht aufgestanden? Fühlten Sie sich beim Aufwachen nicht ausgeruht und abgeschlagen? Haben Sie irgendwelche schlechten Träume, Alpträume oder Nachtschweiß (sweat nocturnus)?

nicht vorhanden – 0	gering – 1
mässig – 2	Stark – 3
sehr stark – 4	

5. Intellektuelle Leistungsbeeinträchtigung

• Haben Sie in der letzten Woche Konzentrationschwierigkeiten? (z.B. beim Lesen eines Buches oder Zeitschrift, beim Fernsehschauen, während einer Unterhaltung, Autofahren, etc.)? Haben Sie irgendwelche Schwierigkeiten sich Dinge zu erinnern? Wie ist Ihr Gedächtnis im Vergleich zu sonst gewesen (z.B. bevor Sie begannen sich ängstlich zu fühlen)?

nicht vorhanden – 0	gering – 1
mässig – 2	Stark – 3
sehr stark – 4	

6. Depressive Stimmung

• Haben Sie in der letzten Woche irgendwelche depressiven Gefühle (z.B. niedergeschlagen, traurig, hoffnungslos, öfters Weinen, etc.)? Wie sah es mit dem Interessenverlust aus oder der mangelnden Freude an Hobbys oder andere tägliche Aktivitäten? Haben Sie vorzeitiges Aufwachen? Wie sah es aus, sich an einer bestimmten Tageszeit besser oder schlechter zu fühlen, zum Beispiel am Morgen oder am Abend? Wie schlecht fühlen Sie sich am Morgen oder Abend?

nicht vorhanden – 0	gering – 1
mässig – 2	Stark – 3
sehr stark – 4	

7. Allgemeine somatische Symptome (muskulär)

• Wie haben Sie sich in der letzten Woche körperlich gefühlt? Haben Sie irgendwas Derartiges empfunden: Schmerzen? Muskelzuckungen? Steifigkeit? Zähneknirschen? Eine unsichere Stimme? Erhöhter Muskeltonus? Muskelkontraktionen oder Ruckeln? (myoklonische Zuckungen)

nicht vorhanden – 0	gering – 1
mässig – 2	Stark – 3
sehr stark – 4	

8. Allgemeine somatische Symptome (sensorisch)

• Haben Sie in letzter Woche irgendwelches Ohrenklingen verspürt? Wie steht es mit Ohrensausen, Knacken oder schallende Geräusche (Tinnitus)? Jegliches verschwommenes Sehen? Hitzewallungen und Kälteschauer? Schwächegefühl? Kribbeln?

nicht vorhanden – 0	gering – 1
mässig – 2	Stark – 3
sehr stark – 4	

9. Kardiovaskuläre Symptome

• Haben Sie innerhalb der letzten Woche eine Steigerung des Herzschlags bemerkt oder das Gefühl gehabt, dass Ihr Herz schnell schlägt (Tachykardie)? Haben Sie irgendwelche Brustschmerzen? Pochen in den Gelenken? Ohnmachtsgefühle? Aussetzen des Herzschlages?

nicht vorhanden – 0	gering – 1
mässig – 2	Stark – 3
sehr stark – 4	

10. Respiratorische Symptome

• Haben Sie in der letzten Woche ein Druck- oder Engheitsgefühl in der Brust gespürt? Irgendwelche Erstickengefühle? Vermehrte Seufzer als sonst? Irgendwelche Schwierigkeiten oder erschwertes Atmen? Kurzatmigkeit (Dyspnoe)?

nicht vorhanden – 0	gering – 1
mässig – 2	Stark – 3
sehr stark – 4	

11. Gastro-intestinale Symptome

• Haben Sie innerhalb der letzten Woche irgendwelche Bauchschmerzen oder Übelkeit wahrgenommen? Haben Sie Schluckbeschwerden? Mehr Blähungen als sonst? Sodbrennen? Magenbrennen? Völlegefühl oder saures Aufstossen? Übelkeit? Erbrechen? Mehr Darmkneifen oder Geräusche in Ihrem Magen als Sie sich gewohnt sind? Durchfall? Verstopfung? Gewichtsverlust? (Für Gewichtsverlust wird 0 bei weniger als 450g gegeben, 1 = mindestens 450g aber weniger als 900g, 2 = mindestens 900g aber weniger als 1800g, 3 = 1800g oder mehr, 4 = unfähig machend)

nicht vorhanden – 0	gering – 1
mässig – 2	Stark – 3
sehr stark – 4	

12. Uro-genitale Symptome

• Haben Sie in der letzten Woche häufiger Wasserlassen als Sie sich gewohnt sind? Verspürten Sie ein stärkerer Harndrang als üblich? Haben Sie ein Fehlen oder abnormales Aussetzen der Menstruationsperiode bemerkt (Amenorrhoe)? Wie steht es mit übermässiger Blutung während Ihrer Menstruationsperiode (Menorrhagie)? Haben Sie sich sexuell kalt und teilnahmslos empfunden (z.B. Libido) verloren? Haben Sie vorzeitigen Samenrguss erfahren (Ejaculatio praecox)? Haben Sie eine sexuelle Impotenz bemerkt?

nicht vorhanden – 0	gering – 1
mässig – 2	Stark – 3
sehr stark – 4	

13. Neurovegetative Symptome

• Haben Sie in der letzten Woche irgendwelche solcher Symptome wahrgenommen: Mundrockenheit? Schnelle Neigung zum Schwitzen als sonst? Erntten? Blässe? Schwindel? Spannungskopfschmerzen? Gänsehaut?

nicht vorhanden – 0	gering – 1
mässig – 2	Stark – 3
sehr stark – 4	

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

3

Abbildung A.11: HAMA Seite 3

Zürcher Stufenplansstudie

PAS – Panik- und Agoraphobie-Skala

Fremdbeurteilungsfragebogen

Beurteilen Sie die letzte Woche!

A) PANIKATTACKEN

A.1. Häufigkeit

Ⓐ keine Panikattacken in der letzten Woche

Ⓑ 1 Panikattacke in der letzten Woche

Ⓒ 2 oder 3 Panikattacken in der letzten Woche

Ⓓ 4 – 6 Panikattacken in der letzten Woche

Ⓔ mehr als 6 Panikattacken in der letzten Woche

A.2. Schweregrad

Ⓐ keine Panikattacken

Ⓑ die Attacken waren meist leicht

Ⓒ die Attacken waren meist mittelschwer

Ⓓ die Attacken waren meist schwer

Ⓔ die Attacken waren meist extrem schwer

A.3. durchschnittliche Dauer eines Panikanfalls

Ⓐ keine Panikattacken

Ⓑ nur 1 bis 10 Minuten

Ⓒ über 10 bis 60 Minuten

Ⓓ über 1 bis 2 Stunden

Ⓔ über 2 Stunden und mehr

U. Traten die meisten Attacken unerwartet (spontan) auf oder erwartete (in gefürchteten Situationen)?

☐ 9 keine Panikattacken

Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ	Ⓓ	Ⓔ
meistens unerwartet	häufiger unerwartet, teilweise erwartet	teilweise unerwartet, teilweise erwartet	häufiger erwartet als unerwartet	meistens erwartet

B) AGORAPHOBIE, VERMEIDUNGSVERHALTEN

B.1. Häufigkeit des Vermeidungsverhaltens

Ⓐ keine Vermeidung angstauslösender Situationen

Ⓑ selten Vermeidung angstauslösender Situationen

Ⓒ gelegentliche Vermeidung angstauslösender Situationen

Ⓓ häufig Vermeidung angstauslösender Situationen

Ⓔ sehr häufig Vermeidung angstauslösender Situationen

B.2. Anzahl der angstauslösenden Situationen

Wie viele Situationen werden vermieden bzw. führen zu Panikattacken oder Beklemmung?

Ⓐ keine (bzw. keine Agoraphobie)

Ⓑ 1 Situation

Ⓒ 2 - 3 Situationen

Ⓓ 4 - 8 Situationen

Ⓔ mehr als 8 Situationen

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

1

Abbildung A.13: PASf Seite 1

Zürcher Stufenplansstudie

B.3. Relevanz der vermeinten Situationen
Wie wichtig waren die Situationen, die vermeint wurden?

⑥ unwichtig (bzw. keine Agoraphobie)
⑤ nicht besonders wichtig
④ mittelgradig wichtig
③ sehr wichtig
② extrem wichtig

C.1. Häufigkeit der antizipatorischen Angst

⑥ keine antizipatorische Angst
⑤ selten Angst, eine Panikattacke zu bekommen
④ manchmal Angst, eine Panikattacke zu bekommen
③ häufig Angst, eine Panikattacke zu bekommen
② ständig Angst, eine Panikattacke zu bekommen

C.2. Intensität der antizipatorischen Angst

⑥ keine antizipatorische Angst
⑤ gering
④ mässig
③ stark
② sehr stark

D) EINSCHRÄNKUNG

D.1. Einschränkung im familiären Bereich

⑥ keine Einschränkung
⑤ leichte Einschränkung
④ mittlere Einschränkung
③ starke Einschränkung
② maximale Einschränkung

D.2. Einschränkung im sozialen und Freizeitbereich (gesellschaftliche Veranstaltungen wie Kino usw.)

⑥ keine Einschränkung
⑤ leichte Einschränkung
④ mittlere Einschränkung
③ starke Einschränkung
② maximale Einschränkung

D.3. Einschränkung im beruflichen Bereich (bzw. Hausarbeit)

⑥ keine Einschränkung
⑤ leichte Einschränkung
④ mittlere Einschränkung
③ starke Einschränkung
② maximale Einschränkung

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clien Klinikk Schloßli, Schloßlistrasse 8, 8618 Otwil am See.

2

Zürcher Stufenplansstudie

E) GESUNDHEITSSORGEN

E.1. Sorge um gesundheitlichen Schaden
Der Patient war in ständiger Sorge, durch die Störung gesundheitlichen Schaden zu erleiden (z.B. Herzinfarkt zu erleiden oder verrückt zu werden)

⑥ Trifft überhaupt nicht zu
⑤ Trifft kaum zu
④ Trifft teilweise zu
③ Trifft überwiegend zu
② Trifft ausgesprochen zu, gesundheitlicher Schaden befürchtet

E.2. Annahme einer organischen Störung
Der Patient war fest davon überzeugt, dass seine Angstsymptome auf eine körperliche und nicht auf eine seelische Störung zurückzuführen waren.

⑥ Trifft überhaupt nicht zu, eher seelische Ursache angenommen
⑤ Trifft kaum zu
④ Trifft teilweise zu
③ Trifft überwiegend zu
② Trifft ausgesprochen zu, eher körperliche Ursache angenommen

Gesamtwert: Addieren Sie alle Itemwerte ausser U.

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clien Klinikk Schloßli, Schloßlistrasse 8, 8618 Otwil am See.

3

Abbildung A.14: PASf Seite 2

Zürcher Stufenplansstudie

UKU – Nebenwirkungsskala

The UKU (Udvalg for Kliniske Undersøgelser) side effect rating scale. Scale for the registration of unwanted effects of psychotropics. Manual

Psychische Nebenwirkungen

Symptom

Kategorie der Nebenwirkung

Grad während der letzten Woche

Kausaler Zusammenhang zur Medikation

Typ des hauptsächlich beschuldigten Medikaments

1. Konzentrationschwierigkeiten
Schwierigkeiten in der Fähigkeit sich zu konzentrieren, seine Gedanken zu sammeln oder seine Aufmerksamkeit aufrechtzuerhalten.
① = Keine oder fragliche Konzentrationschwierigkeiten.
1 = Der Patient muss sich mehr als sonst bemühen seine Gedanken zu sammeln, aber nicht in dem Ausmass, dass es den Patienten in seinem Alltag behindern würde.
2 = Die Konzentrationschwierigkeiten sind deutlich genug um den Patienten in seinem Alltag zu behindern.
3 = Die Konzentrationschwierigkeiten des Patienten sind dem Interviewer während des Interviews ersichtlich.

2. Antriebs / Mattigkeit / gestörte Ermüdbarkeit
Die Erfahrung von Mattigkeit und Ausdauerlosigkeit des Patienten. Die Beurteilung gründet auf der Grundlage der vom Patienten gemachten Aussagen.
① = Keine oder fragliche Mattigkeit.
1 = Der Patient ermüdet leichter als sonst, allerdings bedeutet dies nicht, dass der Patient während des Tages mehr als üblich ruhen muss.
2 = Muss ab und zu während des Tages wegen Mattigkeit ruhen.
3 = Muss den grössten Teil des Tages wegen Mattigkeit ruhen.

3. Schläfrigkeit / Sedation
Verminderte Fähigkeit während des Tages wach zu bleiben. Die Beurteilung gründet auf der Grundlage klinischer Zeichen während des Interviews.
① = Keine oder fragliche Schläfrigkeit.
1 = Leicht schläfrig/einschläfend betreffend Gesichtsausdruck und Sprache.
2 = Ausgeprägt schläfrig/einschläfend. Der Patient gähnt und neigt dazu bei Gesprächspausen einzuschlafen.
3 = Schwierig den Patienten wach zu halten bzw. den Patienten aufzuwecken.

4. Gedächtnisschwierigkeiten
Beeinträchtigtes Gedächtnis. Beurteilung sollte unabhängig von jeglichen Konzentrationschwierigkeiten sein.
① = Keine oder fragliche Beeinträchtigung des Gedächtnisses.
1 = Leichtes, subjektives Gefühl verminderten Gedächtnisses verglichen mit der gewöhnlichen Verfassung des Patienten, beeinträchtigt allerdings nicht sein Funktionieren.

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clien Klinikk Schloßli, Schloßlistrasse 8, 8618 Otwil am See.

1

Abbildung A.15: PASf Seite 3

Zürcher Stufenplansstudie

5. Depression
Beinhaltet sowohl die verbalen als auch nonverbalen Ausdrücke von Traurigkeitserleben des Patienten, Depression, Melancholie, Hoffungslosigkeit, Hilflosigkeit, möglicherweise mit suicidalen Impulsen.
① = Minimale oder fragliche Stimmung.
1 = Die Stimmung des Patienten ist irgendwie depressive und trauriger als gewöhnlich, allerdings findet der Patient das Leben trotzdem lebenswert.
2 = Die Stimmung des Patienten ist klar depressiv, beinhaltet vielleicht nonverbale Ausdrücke von Hoffungslosigkeit und/oder Todeswünsche, der Patient hat aber keine konkreten Pläne Selbstmord zu begehen.
3 = Die verbalen und nonverbalen Ausdrücke von Hoffungslosigkeit und Traurigkeit des Patienten sind stark und/oder es ist als sehr wahrscheinlich anzusehen, dass er Selbstmord zu begehen plant.

6. Anspannung / innere Unruhe
Unfähigkeit zu entspannen, nervöse Unruhe. Dieses Item muss auf der Grundlage des Erlebens des Patienten erfasst werden und muss von psychomotorischer Unruhe/Ärger (Item 16) unterschieden werden.
① = Keine oder fragliche Anspannung/nervöse Unruhe.
1 = Der Patient berichtet, dass er leicht angespannt und unruhig ist, allerdings beeinträchtigt dies nicht sein Funktionieren.
2 = Belästigende Anspannung und innere Unruhe, allerdings ist dies nicht so stark und andauernd, dass sein Alltag dadurch in merklichem Ausmass beeinflusst wird.
3 = Der Patient fühlt eine Anspannung oder Unruhe, die so stark gekennzeichnet ist, dass sein Alltag dadurch eindeutig beeinflusst wird.

7. Verlängerte Schlafdauer
Dies sollte auf der Grundlage des durchschnittlichen Schlafes der vorhergehenden 7 Nächte beurteilt werden. Die Beurteilung sollte in Bezug auf den prämorbidem Zustand des Patienten abgegeben werden.
① = Keine oder fragliche Zunahme der Schlafdauer.
1 = Schlaf bis zu 2 Stunden länger als gewöhnlich.
2 = Schlaf 2 bis 3 Stunden länger als gewöhnlich.
3 = Schlaf mehr als 3 Stunden länger als gewöhnlich.

8. Verkürzte Schlafdauer
Sollte auf der Grundlage des durchschnittlichen Schlafes der vorhergehenden 7 Nächte beurteilt werden. Die Beurteilung sollte in Bezug auf den prämorbidem Zustand des Patienten abgegeben werden.
① = Keine oder fragliche Abnahme der Schlafdauer.
1 = Schlaf bis zu 2 Stunden weniger als gewöhnlich.
2 = Schlaf 2 bis 3 Stunden weniger als gewöhnlich.
3 = Schlaf mehr als 3 Stunden weniger als gewöhnlich.

9. Verstärkte Traumaktivität
Sollte unabhängig vom Trauminhalt und auf der Grundlage des durchschnittlichen Schlafes der vorhergehenden 7 Nächte bezüglich prämorbidem Traumaktivität beurteilt werden.
① = Keinen oder fraglicher Wechsel der Traumaktivität.
1 = Leichte Zunahme der Traumaktivität, die allerdings den Nachtschlaf nicht beeinträchtigt.
2 = Verstärkte Zunahme der Traumaktivität.
3 = Stark ausgeprägte Zunahme der Traumaktivität.

10. Emotionale Gleichgültigkeit
Eine Abnahme der Empathie des Patienten, die zu einer Apathie führt.
① = Keine oder fragliche emotionale Gleichgültigkeit.
1 = Leichte Unterdrückung der Empathie des Patienten.

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clien Klinikk Schloßli, Schloßlistrasse 8, 8618 Otwil am See.

2

Abbildung A.16: UKU Seite 1

Abbildung A.17: UKU Seite 2

Zürcher Stufenplansstudie

		2 = Ausgeprägte emotionale Gleichgültigkeit.	3 = Stark ausgeprägte Gleichgültigkeit, so dass sich der Patient bezüglich seines Umfelds sprachlos verhält.						
Neurologische Nebenwirkungen									
Kategorie der Nebenwirkung	Symptom	Grad während der letzten Woche			Kausaler Zusammenhang zur Medikation		Typ des hauptsächlich beschuldigten Medikamentes		
		nicht vorhanden	leicht vorhanden	moderat vorhanden	schwer vorhanden	nicht beurteilbar	unwahrscheinlich	möglich	wahrscheinlich
		0	1	2	3	4	1	2	3
11.	Dystonie <i>Akute Form der Dystonie in der Art tonischer Muskelkontraktionen auf einer oder mehreren Muskelgruppen lokalisiert, besonders im Mund, auf der Zunge und/oder im Nacken. Die Beurteilung sollte auf der Grundlage der vorhergehenden 7 Tage abgegeben werden.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3
	1 = Sehr leichte oder kurze Spasmen, beispielsweise in der Kiefermuskulatur oder im Nacken. 2 = Stärker ausgeprägte längerfristige Kontraktionen und/oder mit weiterer Ausbreitung. 3 = Ausgeprägte Formen von z.B. Blickkrampf oder Oculodolton.								
12.	Rigidität <i>Verstärkter Muskellonus gleichmässiger und allgemeiner Art, der auf der Grundlage eines einheitlichen, konstanten passiven Bewegungswiderstandes der Extremitäten beobachtet werden kann. Besonderen Einfluss hat die Muskulatur um die Ellenbogengelenke und Schultern.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3
	0 = Keine oder fragile Rigidität. 1 = Leichte Rigidität im Nacken, in den Schultern und Extremitäten. Es muss möglich sein die Rigidität auf der Grundlage eines passiven Bewegungswiderstandes der Ellenbogengelenke zu beobachten. 2 = Mässige Rigidität, die auf der Grundlage eines passiven Bewegungswiderstandes beispielsweise der Ellenbogengelenke beurteilt wird. 3 = Sehr stark ausgeprägte Rigidität.								
13.	Hypokinesie / Akinesie <i>Langsame Bewegungen (Bradykinesie), verminderter Gesichtsausdruck, vermindertes Schwingen der Arme, verminderte Schrittlänge, die etwa zu einer Bewegungsarmut (Akinesie) führen können.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3
	0 = Keine oder fragile Hypokinesie. 1 = Leicht verminderte Bewegung, beispielsweise leicht vermindertes Schwingen der Arme beim Gehen oder leicht vermindertes Gesichtsausdruck. 2 = Stärker ausgeprägte Bewegungsarmut, beispielsweise langsames Gehen. 3 = Viel stärker ausgeprägte Bewegungsarmut, grenzt an und beinhaltet Akinesie, z.B. Parkinsonismus und/oder sehr kleine Schrittlänge.								
14.	Hyperkinesie <i>Unwillkürliche Bewegungen, häufig in der orofazialen Region in Form des sog. bucco-linguo-mastikatorischen Syndrom. Allerdings</i>	0	1	2	3	4	1	2	3

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clínica Klink Schloßli, Schloßstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

3

Zürcher Stufenplansstudie

		2 = oft auch in den Extremitäten beobachtet, besonders in den Finger, seltener in der Körpermuskulatur und im Atmungssystem. Beinhaltet sowohl Früh- als auch Späthypokinesen.	3 = Keine oder fragile Hypokinesie.	1 = Leichte Hypokinesie, tritt nur periodisch auf.	2 = Mässige Hypokinesie, die meiste Zeit vorhanden.	3 = Starke Hypokinesie, die meiste Zeit vorhanden, mit beispielsweise ausgeprägter Zungenprotrusion, Mundöffnung und Gesichtshypokinesie mit oder ohne Einbeug der Extremitäten.							
Autonome Nebenwirkungen													
Kategorie der Nebenwirkung	Symptom	Grad während der letzten Woche			Kausaler Zusammenhang zur Medikation		Typ des hauptsächlich beschuldigten Medikamentes						
		nicht vorhanden	leicht vorhanden	moderat vorhanden	schwer vorhanden	nicht beurteilbar	unwahrscheinlich	möglich	wahrscheinlich				
		0	1	2	3	4	1	2	3				
15.	Tremor <i>Dieses Item umfasst alle Tremorformen.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3				
	0 = Kein oder fraglicher Tremor. 1 = Sehr leichter Tremor, der den Patienten nicht behindert. 2 = Klarer Tremor, der den Patienten behindert, die Fingeramplitude des Tremors ist kleiner als 3 cm. 3 = Klarer Tremor mit einer Fingeramplitude grösser als 3 cm, der vom Patienten nicht kontrolliert werden kann.												
16.	Akathisie <i>Ein subjektives Gefühl und objektive Zeichen muskulärer Unruhe, besonders in den unteren Extremitäten, so dass es dem Patienten schwer fällt ruhig zu sitzen. Die Beurteilung dieses Items wird auf der Grundlage der beobachteten klinischen Zeichen während des Interviews sowie aus den Aussagen des Patienten abgelesen.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3				
	0 = Keine oder fragile Akathisie. 1 = Leichte Akathisie, allerdings kann der Patient mühsam still bleiben. 2 = Mässige Akathisie, allerdings kann der Patient mit Anstrengung während des Interviews sitzen bleiben. 3 = Wenn der Patient mehrmals während des Interviews wegen Akathisie aufstehen muss.												
17.	Epileptische Anfälle <i>Nur allgemeine tonisch-klonische Anfälle sollten hier erfasst werden.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3				
	0 = Keine Anfälle innerhalb der letzten 6 Monate. 1 = Einen einzelnen Anfall innerhalb der letzten 6 Monate. 2 = 2 oder 3 Anfälle innerhalb der letzten 6 Monate. 3 = Mehr als 3 Anfälle innerhalb der letzten 6 Monate.												
18.	Parästhesien <i>Rupfendes, schleichendes oder brennendes Hautgefühl.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3				
	0 = Keine oder fragile Parästhesie. 1 = Milde Parästhesien, die den Patienten kaum stören. 2 = Mässige Parästhesien, die den Patienten klar stören. 3 = Häufige Parästhesien, die den Patienten deutlich stören.												
19.	Akkommodationschwierigkeiten	0	1	2	3	4	1	2	3				

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clínica Klink Schloßli, Schloßstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

4

Abbildung A.18: UKU Seite 3

Zürcher Stufenplansstudie

		2 = Merkliche Schwierigkeiten in der Nähe klar zu sehen (mit oder ohne Brille), wobei der Patient in der Ferne klar sehen kann. Wenn der Patient Zweistärkengläser trägt, muss der Zustand bezüglich der Verwendung der Linsen beurteilt werden.	3 = Keine Schwierigkeiten zum Lesen alltäglicher Zeitungstexte.	1 = Ein Zeitungstext kann gelesen werden, aber die Augen des Patienten ermüden schnell und/oder er/sie muss die Zeitung weiter nach vorne halten.	2 = Der Patient kann keinen alltäglichen Zeitungstext lesen, bringt es aber noch fertig Texte mit grösseren Schriftzeichen zu lesen.	3 = Der Patient kann grosse Schriftzeichen wie Schlagzeilen nur mit Hilfe von z.B. einer Vergrösserungsglasse lesen.							
Verstärkter Speichelfluss													
Kategorie der Nebenwirkung	Symptom	Grad während der letzten Woche			Kausaler Zusammenhang zur Medikation		Typ des hauptsächlich beschuldigten Medikamentes						
		nicht vorhanden	leicht vorhanden	moderat vorhanden	schwer vorhanden	nicht beurteilbar	unwahrscheinlich	möglich	wahrscheinlich				
		0	1	2	3	4	1	2	3				
20.	Verstärkter Speichelfluss <i>Verstärkter, nicht-angeregter Speichelfluss.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3				
	0 = Keine oder fragile Zunahme des Speichelflusses. 1 = Speichelfluss nimmt klar zu, ist aber nicht störend. 2 = Störende Zunahme des Speichelflusses, Bedürfnis zu spucken oder häufiges Schlucken des Speichels, nur ausnahmeweise Sabbern. 3 = Häufiges oder beständiges Sabbern, vermehrt mit Sprachstörungen verbunden.												
21.	Verminderter Speichelfluss <i>Mundrockenheit wegen Speichelflussabnahme. Kann zu vermehrter Flüssigkeitsaufnahme führen, muss aber von Durst unterschieden werden.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3				
	0 = Keine oder fragile Mundrockenheit. 1 = Leichte Mundrockenheit, die den Patienten nicht beeinträchtigt. 2 = Mässige und leicht störende Mundrockenheit. 3 = Ausgeprägte Mundrockenheit, die den Alltag des Patienten eindeutig stört.												
22.	Übelkeit / Erbrechen <i>Muss auf der Grundlage der letzten 7 Tage erhoben werden.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3				
	0 = Keine oder fragile Übelkeit. 1 = Leichte Übelkeit. 2 = Störende Übelkeit, aber ohne Erbrechen. 3 = Übelkeit mit Erbrechen.												
23.	Diarrhö <i>Zunehmende Darmentleerungshäufigkeit und/oder dünnere Stuhlbeschaffenheit.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3				
	0 = Keine oder fragile Diarrhö. 1 = Klar vorhanden, aber die Arbeit oder andere Tätigkeiten nicht beeinträchtigend. 2 = Beeinträchtigend mit dem Bedürfnis nach mehreren täglichen unangenehmen Stuhlgängen. 3 = Ausgeprägtes, dringendes Bedürfnis nach Darmentleerung, drohende oder akute Inkontinenz, die zu häufigem Arbeitsunterbruch führt.												
24.	Obstipation <i>Verminderte Darmentleerungshäufigkeit und/oder dichtere Stuhlbeschaffenheit.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3				
	0 = Keine oder fragile Obstipation. 1 = Leichte Obstipation, die aber erträglich ist. 2 = Stärker ausgeprägte Obstipation, die den Patienten behindert. 3 = Sehr stark ausgeprägte Obstipation.												
25.	Miktionsstörungen <i>Gefühl von Schwierigkeiten die Blasenentleerung zu initiieren und Gefühl eines Widerstandes gegenüber Miktions. Schwächerer Strahl und/oder längere Dauer der Miktions. Sollte auf der Grundlage der letzten 7 Tage beurteilt werden.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3				
	0 = Keine oder fragile Blasenentleerungsstörung. 1 = Klar vorhanden, ist aber erträglich. 2 = Schwacher Strahl, deutliche Zunahme der Miktionszeit, Gefühl unvollständiger Entleerung der Blase. 3 = Unvollständiger mit grossem Volumen zurückbleibendem Urin und/oder drohende oder akute akute Retention.												

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clínica Klink Schloßli, Schloßstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

5

Abbildung A.19: UKU Seite 4

Zürcher Stufenplansstudie

		2 = Vermehrte Urinproduktion, die zu zunehmender Miktionshäufigkeit und beträchtlicher Ausscheidung an Urinmenge bei jeder Blasenentleerung führt, sekundäre zunehmende Flüssigkeitsaufnahme.	3 = Nicht vorhanden oder fraglich.	1 = Klar vorhanden aber nicht behindernd. Nächtliche Blasenentschwendung (Nykturie). Höchstens einmal in der Nacht (bei jungen Personen).	2 = Mässig behindernd wegen häufigem Durst, Nykturie zwei oder drei Mal in der Nacht oder häufigere Miktions als jede zweite Stunde.	3 = Sehr behindernd, fast dauerhaften Durst, Nykturie mindestens 4 Mal in der Nacht oder Miktions mindestens jede Stunde.							
Orthostatischer Schwindel													
Kategorie der Nebenwirkung	Symptom	Grad während der letzten Woche			Kausaler Zusammenhang zur Medikation		Typ des hauptsächlich beschuldigten Medikamentes						
		nicht vorhanden	leicht vorhanden	moderat vorhanden	schwer vorhanden	nicht beurteilbar	unwahrscheinlich	möglich	wahrscheinlich				
		0	1	2	3	4	1	2	3				
26.	Polyurie / Polydipsie <i>Vermehrte Urinproduktion, die zu zunehmender Miktionshäufigkeit und beträchtlicher Ausscheidung an Urinmenge bei jeder Blasenentleerung führt, sekundäre zunehmende Flüssigkeitsaufnahme.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3				
	0 = Nicht vorhanden oder fraglich. 1 = Klar vorhanden aber nicht behindernd. Nächtliche Blasenentschwendung (Nykturie). Höchstens einmal in der Nacht (bei jungen Personen). 2 = Mässig behindernd wegen häufigem Durst, Nykturie zwei oder drei Mal in der Nacht oder häufigere Miktions als jede zweite Stunde. 3 = Sehr behindernd, fast dauerhaften Durst, Nykturie mindestens 4 Mal in der Nacht oder Miktions mindestens jede Stunde.												
27.	Orthostatischer Schwindel <i>Gefühl der Schwäche, alles wird schwarz, Summen in den Ohren, verstärkte Tendenz beim Wechsel von sitzender Position oder Rückenstellung in senkrechter Haltung in Ohnmacht zu fallen.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3				
	0 = Nicht vorhanden oder fraglich. 1 = Klar vorhanden, aber keine speziellen Gegenmassnahmen. 2 = Behindernd, kann aber mit langsamem und/oder schrittweisem Wechsel zu senkrechter Haltung aufgehoben werden. 3 = Drohende Ohnmacht oder reale Ohnmachtsphasen, trotz vorsichtigem Positionswechsel mit einer Tendenz zu Schwindelgefühl so lange der Patient in der senkrechten Haltung bleibt.												
28.	Palpitation / Tachykardie <i>Herzklappen, Gefühl von raschem, starkem und/oder unregelmässigem Herzschlag.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3				
	0 = Nicht vorhanden oder fraglich. 1 = Klar vorhanden aber nicht behindernd, nur zeitweise kurze Attacken oder dauerhafteres, aber nicht ausgeprägtes Herzklappen. 2 = Behinderndes häufiges und dauerhaftes Herzklappen, das dem Patienten Sorgen bereitet oder seinen Schlaf stört, allerdings ohne Begleitsymptome. 3 = Verdacht auf eine echte Tachykardie, beispielsweise wegen begleitendem Schwindelgefühl und Bedürfnis abzulegen, kardiale Dyspnoe, Tendenz in Ohnmacht zu fallen oder präkardiale Schmerzen.												
29.	Verstärkte Transpirationseigung <i>In ganzen Körper lokalisiert nicht nur auf den Fussflächen und -sohlen.</i>	0	1	2	3	4	1	2	3				
	0 = Nicht vorhanden oder fraglich. 1 = Klar vorhanden, aber mild, z.B. übermässiger Schweißausbruch nur nach beträchtlicher Anstrengung. 2 = Behindernd, bedarf häufiger Kleiderwechsel, reichliches Schwitzen nach moderater Aktivität, z.B. Treppen steigen. 3 = Übermässige Schweißausbrüche nach leichter Aktivität oder wenn ruhend, der Patient ist dauernd nass, muss mehrmals am Tag die Kleider wechseln und muss auch die Nachtbekleidung und/oder Bettwäsche wechseln.												
Andere Nebenwirkungen													
Kategorie der Nebenwirkung	Symptom	Grad während der letzten Woche			Kausaler Zusammenhang zur Medikation		Typ des hauptsächlich beschuldigten Medikamentes						
		nicht vorhanden	leicht vorhanden	moderat vorhanden	schwer vorhanden	nicht beurteilbar	unwahrscheinlich	möglich	wahrscheinlich				
		0	1	2	3	4	1	2	3				

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clínica Klink Schloßli, Schloßstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

6

Abbildung A.20: UKU Seite 5

Abbildung A.21: UKU Seite 6

Zürcher Stufenplansstudie

	0	1	2	3	4	1	2	3
30. Exanthem Auf dem Auswertungsblatt unten wird der Ausschlag in a) morbiliform b) petechial c) urtikariell d) psoriasisch und e) nicht zu klassifizieren unterteilt. Folgender Vorlauf wird verwendet: 0 = Kein oder fraglicher Ausschlag. 1 = Auf weniger als 5% der Hautoberfläche lokalisierbar, z.B. auf der Handfläche. 2 = Auf der ganzen Haut verteilt, bedeckt aber weniger als 1/3 der Hautoberfläche. 3 = Durchgängig bedeckt z.B. mehr als 1/3 der Hautoberfläche.	0	1	2	3	4	1	2	3
31. - morbiliform	0	1	2	3	4	1	2	3
32. - petechial	0	1	2	3	4	1	2	3
33. - urtikariell	0	1	2	3	4	1	2	3
34. - psoriasisch	0	1	2	3	4	1	2	3
35. - nicht zu klassifizieren	0	1	2	3	4	1	2	3
36. Pruritus 0 = Nicht vorhanden oder fraglich. 1 = Leichter Juckreiz. 2 = Ausgeprägter Juckreiz, so dass der Patient behindert wird. Kratzspuren können vorhanden sein. 3 = Schwere Juckreiz der den Patienten merklich behindert. Wegen dem Kratzen sind eindeutige Hautveränderungen zu beobachten.	0	1	2	3	4	1	2	3
37. Photosensibilität Leichte Sensibilität bei Sonnenlicht. 0 = Nicht vorhanden oder fraglich. 1 = Leicht, aber nicht behindernd. 2 = Starker Ausprägung und den Patienten behindernd. 3 = So ausgeprägt, dass ein Medikamentabsetzen klar erforderlich ist.	0	1	2	3	4	1	2	3
38. Vermehrte Pigmentierung Verstärkte Hauptpigmentierung brauner oder anderer Farbe oft auf Hautteile lokalisiert, die der Sonne ausgesetzt sind. 0 = Keine oder fragliche Zunahme der Pigmentierung. 1 = Leichte Zunahme der Pigmentierung. 2 = Eine deutliche ausgeprägte allgemeine oder örtlich begrenzt Pigmentierung, die den Patienten zwar beeinträchtigt für andere aber nicht auffallend ist. 3 = So ausgeprägt, dass die Pigmentierung leicht von anderen beobachtet werden kann.	0	1	2	3	4	1	2	3
39. Gewichtszunahme Die Bewertung ist auf der Grundlage der vorhergehenden Woche vorzunehmen. 0 = Keine oder fragliche Gewichtszunahme während der letzten Woche. 1 = Appetitsteigerung während der vorhergehenden Woche. 2 = Messbare Gewichtszunahme während der vorhergehenden Woche. 3 = Gewichtszunahme von mehr als 1 kg während der vorhergehenden Woche.	0	1	2	3	4	1	2	3
40. Gewichtsverlust 0 = Keine oder fragliche Gewichtsabnahme. 1 = Appetitverminderung während der vorhergehenden Woche. 2 = Messbare Gewichtsabnahme während der vorhergehenden Woche. 3 = Gewichtsabnahme von mehr als 1 kg während der vorhergehenden Woche.	0	1	2	3	4	1	2	3
41. Menorrhagie Hypomenorrhö, Polymenorrhö oder Metrorrhagie während mindestens 3 Monaten. 0 = Keine oder fragliche Zunahme der Menstruationsflusshäufigkeit oder -intensität.	0	1	2	3	4	1	2	3

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klink Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Otwil am See.

7

Zürcher Stufenplansstudie

	0	1	2	3	4	1	2	3
1 = Hypomenorrhö, z.B. der Menstruationsfluss ist stärker als gewöhnlich wobei die Abstände normal sind. 2 = Polymenorrhö, z.B. der Menstruationsfluss findet häufiger statt und ist stärker als gewöhnlich. 3 = Metrorrhagie, z.B. unregelmässige Abstände und Intensität, der Blutverlust ist verglichen mit dem gewöhnlichen Muster viel häufiger und stärker.	0	1	2	3	4	1	2	3
42. Amenorrhö Hypomenorrhö, Oligomenorrhö oder Amenorrhö während mindestens 3 Monate. 0 = Keine oder fragliche Abnahme der Menstruationsflusshäufigkeit oder -intensität. 1 = Hypomenorrhö, z.B. gynäkologische Blutung mit weniger als der gewöhnlichen Menge, findet aber in gewöhnlichen Abständen statt. 2 = Oligomenorrhö, z.B. verlängerte Abstände verglichen mit dem gewöhnlichen Zustand, die Intensität kann auch niedriger als gewöhnlich sein. 3 = Amenorrhö, die Menstruation war z.B. während mehr als 3 Monaten ausbleibend.	0	1	2	3	4	1	2	3
43. Galaktorrhö Verstärkte Brustmilchsekretion ausserhalb von Stillzeitperioden. 0 = Keine Galaktorrhö. 1 = Galaktorrhö vorhanden, aber nur in leichtem Ausmass. 2 = Galaktorrhö ist in mässigem Ausmass vorhanden und wird als etwas störend empfunden. 3 = Galaktorrhö ist sehr ausgeprägt und klar störend.	0	1	2	3	4	1	2	3
44. Gynäkomastie Exzessive Vergrösserung männlicher Brustdrüsen. 0 = Keine Gynäkomastie. 1 = Gynäkomastie in leichtem Ausmass vorhanden verglichen mit dem gewöhnlichen Zustand. 2 = Gynäkomastie klar vorhanden, allerdings nur behindernd wenn der Patient ohne Kleider ist. 3 = Gynäkomastie in einem solch schwerem Ausmass vorhanden, dass es den Patienten kosmetisch in Mitleidschaft zieht, weil es auch mit Bekleidung beobachtet werden kann.	0	1	2	3	4	1	2	3
45. Gesteigerte Libido Vermehrtes Verlangen nach sexueller Aktivität. 0 = Nicht vorhanden oder fraglich. 1 = Leichte Zunahme, die aber vom Partner noch als natürlich empfunden wird. 2 = Klare Zunahme, die Anlass zu Bemerkungen und Diskussionen von Seiten des Partners gegeben hat. 3 = Wenn das gewöhnliche Verlangen in solch einem schweren Ausmass zugenommen hat, dass das Leben des Patienten mit seinem Partner merklich beeinträchtigt ist.	0	1	2	3	4	1	2	3
46. Verminderte Libido Abnahme des Verlangens nach sexueller Aktivität. 0 = Nicht vorhanden oder fraglich. 1 = Das Verlangen nach sexueller Aktivität ist leicht vermindert, behindert aber den Patienten nicht. 2 = Eine merkliche Abnahme des Verlangens des Patienten nach sexuellen Aktivitäten und Interesse daran, so dass es zu einem Problem für den Patienten wird. 3 = Verlangen und Interesse haben in solchem Ausmass nachgelassen, dass Geschlechtsverkehr höchst selten stattfindet oder aufhört hat.	0	1	2	3	4	1	2	3
47. Erektile Dysfunktion Schwierigkeit eine Erektion zu erlangen und aufrechtzuerhalten. 0 = Nicht vorhanden oder fraglich. 1 = Leicht verminderte Fähigkeit eine Erektion zu erlangen oder aufrechtzuerhalten. 2 = Ausgeprägte Änderung in der Fähigkeit des Patienten eine Erektion zu erlangen oder aufrechtzuerhalten.	0	1	2	3	4	1	2	3

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klink Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Otwil am See.

8

Abbildung A.22: UKU Seite 7

Zürcher Stufenplansstudie

	0	1	2	3	4	1	2	3
3 = Der Patient kann nur selten (oder nie) eine Erektion erlangen oder aufrechtzuerhalten.	0	1	2	3	4	1	2	3
48. Ejakulatorische Störungen Dysfunktion der Fähigkeit des Patienten die Ejakulation zu kontrollieren. Beinhaltet a) vorzeitige oder b) verzögerte Ejakulation. Auf dem Auswertungsblatt sollte gekennzeichnet werden, ob a) oder b) vorhanden ist. 0 = Nicht vorhanden oder fraglich. 1 = Es fällt dem Patienten irgendwie schwerer als gewöhnlich die Ejakulation zu kontrollieren, besteht dem Patienten aber keine Mühe. 2 = Eine ausgeprägte Änderung in der Fähigkeit des Patienten die Ejakulation zu kontrollieren, so dass es für ihn ein Problem darstellt. 3 = Die Fähigkeit des Patienten die Ejakulation zu kontrollieren wird in solchem Ausmass beeinträchtigt, dass es zu einem herrschenden Problem im Geschlechtsverkehr für ihn wird und dadurch sein Orgasmuserleben in diesem Ausmass beeinträchtigt ist.	0	1	2	3	4	1	2	3
49. Orgasmusstörungen Schwierigkeit einen befriedigenden Orgasmus zu erlangen und zu erleben. 0 = Nicht vorhanden oder fraglich. 1 = Es ist für den Patienten schwieriger als gewöhnlich einen Orgasmus zu erlangen und/oder das Orgasmuserleben ist leicht beeinträchtigt. 2 = Der Patient berichtet, dass es eine eindeutige Änderung in der Fähigkeit einen Orgasmus zu erlangen gibt und/oder in Orgasmuserleben. Diese Änderung hat das Ausmass erreicht, dass es dem Patienten Mühe bereitet. 3 = Wenn der Patient selten oder nie einen Orgasmus erlangt und/oder dessen Orgasmus deutlich vermindert ist.	0	1	2	3	4	1	2	3
50. Trockene Vagina Trockenheit der Vagina bei sexueller Stimulation. 0 = Nicht vorhanden oder fraglich. 1 = Leichte Trockenheit der Vagina bei sexueller Stimulation. 2 = Mässig störende Trockenheit der Vagina bei sexueller Stimulation. 3 = Stark störende, ausgeprägte Trockenheit der Vagina, die den Geschlechtsverkehr (Gefühl) erfordert.	0	1	2	3	4	1	2	3
51. Kopfschmerzen Auf dem Auswertungsblatt sind Kopfschmerzen als a) Spannungs-Kopfschmerzen b) Migräne und c) andere Formen klassifiziert. 0 = Keine oder zweifelhafte Kopfschmerzen. 1 = Leichte Kopfschmerzen. 2 = Mässige, behindernde Kopfschmerzen, die den Alltag des Patienten beeinträchtigen. 3 = Ausgeprägte Kopfschmerzen die den Alltag des Patienten beeinträchtigen.	0	1	2	3	4	1	2	3
52. - Spannungskopfschmerz	0	1	2	3	4	1	2	3
53. - Migräne	0	1	2	3	4	1	2	3
54. - andere Formen	0	1	2	3	4	1	2	3
55. Physische Abhängigkeit Das Erscheinen vegetativer und/oder somatischer Symptome nach dem Absetzen des besagten Medikamentes auf der Grundlage des Befindens während den letzten 3 Monaten. Kann nur beurteilt werden wenn ein Versuch unternommen wurde das Medikament abzusetzen. Bezeichnen Sie das verantwortliche Medikament auf dem Blatt. 0 = Nichts deutet auf eine physische Abhängigkeit hin. 1 = Nach dem Absetzen zeigen sich leichte vegetative Symptome wie eine Tachykardie oder eine zunehmende Tendenz zu schwitzen. 2 = Nach dem Absetzen zeigen sich mässige bis ausgeprägte vegetative Symptome und Angst oder Unruhe. 3 = Nach dem Absetzen zeigen sich schwere vegetative Symptome, Angst, Unruhe und/oder Krämpfe.	0	1	2	3	4	1	2	3

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klink Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Otwil am See.

9

Zürcher Stufenplansstudie

	0	1	2	3	4	1	2	3
56. Psychische Abhängigkeit Psychische Abhängigkeit wird als starker Wunsch gesehen, das Medikament weiter wegen seiner psychischen Auswirkung (oder der Auswirkung die der Patient glaubt, dass es hat) einzunehmen. Diese Auswirkungen werden zudem vom Arzt als unwirksam oder zumindest überflüssig angesehen. Die Bewertung sollte auf der Grundlage der letzten 3 Monaten vorgenommen werden. 0 = Keine oder fragliche psychische Abhängigkeit. 1 = Leichte aber nicht ernsthafte psychische Abhängigkeit. 2 = Klare psychische Abhängigkeit aber ohne medizinische oder soziale Komplikationen. 3 = Ausgeprägte psychische Abhängigkeit mit einem geradezu zwanghaften Wunsch das Medikament um jeden Preis weiter einzunehmen. Die Einnahme des besagten Medikamentes könnte medizinische oder soziale Komplikationen verursachen.	0	1	2	3	4	1	2	3
57. Globale Einschätzung durch den Patienten Globale Einschätzung der Beeinträchtigung der täglichen Leistungsfähigkeit des Patienten durch bestehende Nebenwirkungen. 0 = Keine Nebenwirkungen. 1 = leichte Nebenwirkungen ohne Leistungseinbußen. 2 = Nebenwirkungen mit mässigen Leistungseinbußen. 3 = Nebenwirkungen mit starken merklichen Leistungseinbußen.	0	1	2	3	4	1	2	3
58. Globale Einschätzung durch den Arzt Globale Einschätzung der Beeinträchtigung der täglichen Leistungsfähigkeit des Patienten durch bestehende Nebenwirkungen. 0 = Keine Nebenwirkungen. 1 = leichte Nebenwirkungen ohne Leistungseinbußen. 2 = Nebenwirkungen mit mässigen Leistungseinbußen. 3 = Nebenwirkungen mit starken merklichen Leistungseinbußen.	0	1	2	3	4	1	2	3
59. Konsequenzen: 0 = Keine Konsequenzen. 1 = Häufigere Untersuchung des Patienten, aber keine Dosisreduktion und/oder gelegentliche Behandlung der Nebenwirkungen. 2 = Dosisreduktion und/oder ständige Behandlung der Nebenwirkungen. 3 = Absetzen der Medikation / Wechsel des Präparats.	0	1	2	3	4	1	2	3

Stufenplansstudie, Z-Messung Rater (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klink Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Otwil am See.

10

Abbildung A.24: UKU Seite 9

Abbildung A.25: UKU Seite 10

Zürcher Stufenplansstudie

BDI

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschliesslich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A	① Ich bin nicht traurig. ② Ich bin traurig. ③ Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los. ④ Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.	K	① Ich bin nicht reizbarer als sonst. ② Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher. ③ Ich fühle mich dauernd gereizt. ④ Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.
B	① Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft. ② Ich sehe mutlos in die Zukunft. ③ Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann. ④ Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.	L	① Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren. ② Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher. ③ Ich habe mein Interesse an andere Menschen zum grössten Teil verloren. ④ Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.
C	① Ich fühle mich nicht als Versager. ② Ich habe das Gefühl, oft versagt zu haben als der Durchschnitt. ③ Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloss eine Menge Fehlschläge. ④ Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.	M	① Ich bin so entschlossen wie immer. ② Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf. ③ Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen. ④ Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.
D	① Ich kann die Dinge genauso geniessen wie früher. ② Ich kann die Dinge nicht mehr so geniessen wie früher. ③ Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen. ④ Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.	N	① Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher. ② Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe. ③ Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen. ④ Ich finde mich hässlich.

Stufenplansstudie, Z-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Trsten Montani - Cienia Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

1

Zürcher Stufenplansstudie

E	① Ich habe keine Schuldgefühle. ② Ich habe häufig Schuldgefühle. ③ Ich habe fast immer Schuldgefühle. ④ Ich habe immer Schuldgefühle.	O	① Ich kann so gut arbeiten wie früher. ② Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme. ③ Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen. ④ Ich bin unfähig zu arbeiten.
F	① Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein. ② Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden. ③ Ich erwarte, bestraft zu werden. ④ Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.	P	① Ich schlafe so gut wie sonst. ② Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher. ③ Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen. ④ Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.
G	① Ich bin nicht von mir enttäuscht. ② Ich bin von mir enttäuscht. ③ Ich finde mich fürchterlich. ④ Ich hasse mich.	Q	① Ich ermüde nicht stärker als sonst. ② Ich ermüde schneller als früher. ③ Fast alles ermüdet mich. ④ Ich bin zu müde, um etwas zu tun.
H	① Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen. ② Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen. ③ Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel. ④ Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.	R	① Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst. ② Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher. ③ Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen. ④ Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.
I	① Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun. ② Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun. ③ Ich möchte mich am liebsten umbringen. ④ Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.	S	① Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen. ② Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen. ③ Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen. ④ Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen. Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: □ Ja □ Nein
J	① Ich weine nicht öfter als früher. ② Ich weine jetzt mehr als früher. ③ Ich weine jetzt die ganze Zeit. ④ Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.	T	① Ich mache mir keine grösseren Sorgen um meine Gesundheit als sonst. ② Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung. ③ Ich mache mir so grosse Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken. ④ Ich mache mir so grosse Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

Stufenplansstudie, Z-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Trsten Montani - Cienia Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

2

Abbildung A.26: BDI Seite 1

Zürcher Stufenplansstudie

U	① Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt. ② Ich interessiere mich weniger für Sex als früher. ③ Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex. ④ Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.
----------	--

GDS (Kurzform)

Bitte, wählen Sie bei den folgenden Fragen jeweils die Antwort aus, die Ihrem Befinden während der letzten Woche am besten entsprochen hat.

	JA	NEIN
1. Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Haben Sie viele von Ihren Tätigkeiten und Interessen aufgegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Haben Sie das Gefühl, Ihr Leben sei leer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ist Ihnen oft langweilig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Sind Sie meistens guter Laune?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Befürchten Sie, dass Ihnen etwas Schlimmes passieren könnte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Sind Sie meistens zufrieden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Fühlen Sie sich oft hilflos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Sind Sie lieber zu Hause, statt auszugehen und etwas zu unternehmen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Glauben Sie, dass Sie mit dem Gedächtnis mehr Schwierigkeiten haben als andere Leute in Ihrem Alter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Leben Sie gerne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Fühlen Sie sich, wie Sie jetzt sind, eher wertlos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Haben Sie viel Energie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Finden Sie, Ihre Lage sei hoffnungslos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Glauben Sie, die meisten anderen Leute haben es besser als Sie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stufenplansstudie, Z-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Trsten Montani - Cienia Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

3

Abbildung A.27: BDI Seite 2

Zürcher Stufenplansstudie

PAS – Panik- und Agoraphobie-Skala Patientenfragebogen			
Dieser Fragebogen ist für Menschen bestimmt, die unter Panikattacken oder Agoraphobie (Platzangst) leiden. In dem Fragebogen geht es darum, wie schwer Ihre Symptome in der letzten Woche waren.			
Unter Panikattacken (Angstfällen) versteht man das plötzliche Auftreten von Angst, verbunden mit einigen der folgenden Symptome:			
<input type="checkbox"/> Herzklopfen, Herzrasen oder unregelmässiger Herzschlag	<input type="checkbox"/> Übelkeit oder Bauchbeschwerden		
<input type="checkbox"/> Schwitzen	<input type="checkbox"/> Schwindel, Unsicherheit, Ohnmacht- oder Benommenheitsgefühle		
<input type="checkbox"/> Zittern oder Beben	<input type="checkbox"/> Gefühl, dass Dinge unwirklich sind (wie im Traum) oder dass man selbst „nicht richtig da“ ist		
<input type="checkbox"/> Mundtrockenheit	<input type="checkbox"/> Angst, die Kontrolle zu verlieren, „wahnhaft“ zu werden oder ohnmächtig zu werden		
<input type="checkbox"/> Atemnot	<input type="checkbox"/> Angst zu sterben		
<input type="checkbox"/> Ersticken, Gefühl, Enge im Hals	<input type="checkbox"/> Hitze, Schüttelfrost oder Kälteschauer		
<input type="checkbox"/> Schmerzen, Druck oder Enge in der Brust	<input type="checkbox"/> Taubheit oder Kribbelgefühl		
Diese Panikattacken treten plötzlich auf und nehmen während ca. 10 Minuten an Stärke an.			
A.1. Wie häufig hatten Sie solche Panikattacken (Angstfälle)?			
① keine Panikattacken in der letzten Woche			
② 1 Panikattacke in der letzten Woche			
③ 2 oder 3 Panikattacken in der letzten Woche			
④ 4 – 6 Panikattacken in der letzten Woche			
⑤ mehr als 6 Panikattacken in der letzten Woche			
A.2. Wie schwer waren die Panikattacken in der letzten Woche?			
① keine Panikattacken			
② die Attacken waren meist leicht			
③ die Attacken waren meist mittelschwer			
④ die Attacken waren meist schwer			
⑤ die Attacken waren meist extrem schwer			
A.3. Wie lange dauerte ein Anfall durchschnittlich in der letzten Woche?			
① keine Panikattacken			
② nur 1 bis 10 Minuten			
③ über 10 bis 60 Minuten			
④ über 1 bis 2 Stunden			
⑤ über 2 Stunden und mehr			
U. Traten die meisten Attacken unerwartet oder erwartet (in gefürchteten Situationen) auf?			
<input type="checkbox"/> 9 keine Panikattacken			
①	②	③	④
meistens unerwartet	häufiger unerwartet als erwartet	teilweise unerwartet, teilweise erwartet	häufiger erwartet als unerwartet
B.1. Haben Sie in der letzten Woche bestimmte Situationen vermieden, aus Angst, einen Panikfall zu erleiden bzw. ein unwohltes Gefühl zu haben?			
① keine Vermeidung angstauslösender Situationen (bzw. meine Panikattacken treten nicht in bestimmten Situationen auf)			
② selten Vermeidung angstauslösender Situationen			

Stufenplansstudie, Z-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Trsten Montani - Cienia Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

1

Abbildung A.28: BDI Seite 3 und GDS

Abbildung A.29: PASs Seite 1

Zürcher Stufenplansstudie

② gelegentliche Vermeidung angstauslösender Situationen			
③ häufig Vermeidung angstauslösender Situationen			
④ sehr häufig Vermeidung angstauslösender Situationen			
B.2. Kreuzen Sie die Situationen an, die Sie vermeiden haben oder in denen Angstanfälle oder Beklemmung auftreten könnten, wenn Sie ohne Begleitung sind (Platzangst, Klaustrophobie, Agoraphobie)?			
01 <input type="checkbox"/> Flugzeug	10 <input type="checkbox"/> Menschenmengen	19 <input type="checkbox"/> Grosse Plätze, Felder, breite Strassen	
02 <input type="checkbox"/> U-Bahn	11 <input type="checkbox"/> Restaurants	20 <input type="checkbox"/> Höhen	
03 <input type="checkbox"/> Bus, Bahn	12 <input type="checkbox"/> Museum	21 <input type="checkbox"/> Über Brücken gehen	
04 <input type="checkbox"/> Schiff	13 <input type="checkbox"/> Fahrstühle	22 <input type="checkbox"/> allein weit weg von zu Hause sein	
05 <input type="checkbox"/> Theater/Kino	14 <input type="checkbox"/> geschlossene Räume (z.B. Tunnel)	23 <input type="checkbox"/> Allein zu Hause sein	
06 <input type="checkbox"/> Kaufhaus	15 <input type="checkbox"/> Klassenzimmer, Hörsaal	24 <input type="checkbox"/> Andere Situationen:.....	
07 <input type="checkbox"/> Schlange stehen	16 <input type="checkbox"/> Autofahren (z.B. im Stau)	25 <input type="checkbox"/> Andere Situationen:.....	
08 <input type="checkbox"/> Stadion	17 <input type="checkbox"/> Grosse Räume (Hallen)	26 <input type="checkbox"/> Andere Situationen:.....	
09 <input type="checkbox"/> Feste, Versammlungen	18 <input type="checkbox"/> Auf der Strasse gehen	Total:	
B.3. Wie wichtig waren die Situationen, die Sie vermeiden haben?			
⑥ unwichtig (bzw. habe nichts vermieden)			
⑦ nicht besonders wichtig			
⑧ mittelgradig wichtig			
⑨ sehr wichtig			
⑩ extrem wichtig			
C.1. Litten Sie in der letzten Woche unter der Angst, eine Panikattacke zu bekommen (Erwartungsangst oder „Angst vor der Angst“)?			
⑥ keine Erwartungsangst			
⑦ selten Angst, eine Panikattacke zu bekommen			
⑧ manchmal Angst, eine Panikattacke zu bekommen			
⑨ häufig Angst, eine Panikattacke zu bekommen			
⑩ ständig Angst, eine Panikattacke zu bekommen			
C.2. Wie stark war diese „Angst vor der Angst“?			
⑥ keine Erwartungsangst			
⑦ gering			
⑧ mässig			
⑨ stark			
⑩ sehr stark			
D.1. Fühlten Sie sich in der letzten Woche durch Ihre Ängste im familiären Bereich (Partnerschaft, Kinder usw.) eingeschränkt?			
⑥ keine Einschränkung			
⑦ leichte Einschränkung			
⑧ mittlere Einschränkung			
⑨ starke Einschränkung			
⑩ maximale Einschränkung			
D.2. Fühlten Sie sich in der letzten Woche durch Ihre Ängste im gesellschaftlichen Bereich oder in Ihrer Freizeit eingeschränkt (Konnten Sie z.B. nicht in Kinos oder auf Feiern gehen)?			
⑥ keine Einschränkung			
⑦ leichte Einschränkung			
⑧ mittlere Einschränkung			
⑨ starke Einschränkung			
⑩ maximale Einschränkung			

Stufenplansstudie, Z-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schöslast, Schöslaststrasse 8, 8618 Otelfam am See.

2

Zürcher Stufenplansstudie

D.3. Fühlten Sie sich in der letzten Woche durch Ihre Ängste im beruflichen Bereich (bzw. Hausarbeit) eingeschränkt?	
⑥ keine Einschränkung	
⑦ leichte Einschränkung	
⑧ mittlere Einschränkung	
⑨ starke Einschränkung	
⑩ maximale Einschränkung	
E.1. Mächten Sie sich in der letzten Woche Sorgen, dass Sie durch Ihre Symptome gesundheitlichen Schaden erleiden könnten (z.B. einen Herzinfarkt oder eine Verletzung, wenn Sie in Ohnmacht fallen würden)?	
⑥ trifft überhaupt nicht zu	
⑦ trifft kaum zu	
⑧ trifft teilweise zu	
⑨ trifft überwiegend zu	
⑩ trifft ausgesprochen zu	
E.2. Glauben Sie manchmal, dass Ihr Arzt sich getäuscht haben könnte, als er sagte, dass Ihre Symptome wie Herzrasen, Schwindel, Taubheitsgefühle, Luftnot usw. eine seelische Ursache haben? Glauben Sie, dass dahinter in Wirklichkeit eine körperliche Ursache steckt, die noch nicht gefunden wurde?	
⑥ trifft überhaupt nicht zu, eher seelische Ursache	
⑦ trifft kaum zu	
⑧ trifft teilweise zu	
⑨ trifft überwiegend zu	
⑩ trifft ausgesprochen zu, eher körperliche Ursache	
Total:	

Stufenplansstudie, Z-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schöslast, Schöslaststrasse 8, 8618 Otelfam am See.

3

Abbildung A.30: PASs Seite 2

Zürcher Stufenplansstudie

STAI-G Form X1				
Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die am besten zu Ihnen passt. Kreuzen Sie diejenige Antwort an, die Sie am besten beschreiben. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren augenblicklichen Gefühlszustand am besten beschreibt.				
	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	sehr
1. Ich bin ruhig	1	2	3	4
2. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
3. Ich fühle mich angespannt	1	2	3	4
4. Ich bin beklümmert	1	2	3	4
5. Ich bin gelöst	1	2	3	4
6. Ich bin aufgeregt	1	2	3	4
7. Ich bin besorgt, dass etwas schief gehen könnte	1	2	3	4
8. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
9. Ich bin beunruhigt	1	2	3	4
10. Ich fühle mich wohl	1	2	3	4
11. Ich fühle mich selbstsicher	1	2	3	4
12. Ich bin nervös	1	2	3	4
13. Ich bin zappelig	1	2	3	4
14. Ich bin verkrampft	1	2	3	4
15. Ich bin entspannt	1	2	3	4
16. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
17. Ich bin besorgt	1	2	3	4
18. Ich bin überreizt	1	2	3	4
19. Ich bin froh	1	2	3	4
20. Ich bin vergnügt	1	2	3	4

Stufenplansstudie, Z-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schöslast, Schöslaststrasse 8, 8618 Otelfam am See.

1

Abbildung A.32: STAI X1 Seite 1

Abbildung A.31: PASs Seite 3

Zürcher Stufenplansstudie

Form X2				
Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die am besten zu Ihnen passt. Kreuzen Sie diejenige Antwort an, die Sie am besten beschreiben. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren augenblicklichen Gefühlszustand am besten beschreibt. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren augenblicklichen Gefühlszustand am besten beschreibt.				
	fast nie	manchmal	oft	fast immer
21. Ich bin vergnügt	1	2	3	4
22. Ich werde schnell müde	1	2	3	4
23. Mir ist zum Weinen zumute	1	2	3	4
24. Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten	1	2	3	4
25. Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann	1	2	3	4
26. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
27. Ich bin ruhig und gelassen	1	2	3	4
28. Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen	1	2	3	4
29. Ich mache mir zuviel Gedanken über unwichtige Dinge	1	2	3	4
30. Ich bin glücklich	1	2	3	4
31. Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen	1	2	3	4
32. Mir fehlt es an Selbstvertrauen	1	2	3	4
33. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
34. Ich mache mir Sorgen über mögliches Missgeschick	1	2	3	4
35. Ich fühle mich niedergeschlagen	1	2	3	4
36. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
37. Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich	1	2	3	4
38. Enttäuschungen nehme ich so schwer, dass ich sie nicht vergessen kann	1	2	3	4
39. Ich bin ausgeglichen	1	2	3	4
40. Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitige Angelegenheiten denke	1	2	3	4

Stufenplansstudie, Z-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schöslast, Schöslaststrasse 8, 8618 Otelfam am See.

2

Abbildung A.33: STAI X2 Seite 2

Zürcher Stufenplansstudie

SCL-90 R

Sie finden nachstehend eine Liste von Problemen und Beschwerden, die man manchmal hat. Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch und entscheiden Sie, wie stark Sie **während der vergangenen 7 Tage bis heute** durch diese Beschwerden gestört oder bedrängt worden sind. Überlegen Sie bitte nicht erst, welche Antwort, den besten Eindruck machen könnte, sondern antworten Sie so, wie es für Sie persönlich zutrifft. Machen Sie bitte hinter jeder Frage ein Kreuz in das Kästchen mit der für Sie am besten zutreffenden Antwort. Streichen Sie versehentliche Antworten deutlich durch, und kreuzen Sie danach das richtige Kästchen an. Bitte beantworten Sie **jede** Frage!

überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
0	1	2	3	4

Wie sehr litt(n) Sie unter?

1. Kopfschmerzen	0 1 1 2 3 4	46. Schwierigkeiten sich zu entscheiden	0 1 1 2 3 4
2. Nervosität oder innerem Zittern	0 1 1 2 3 4	47. Furcht vor Fahrten in Bus, Strassenbahn, U-Bahn oder Zug	0 1 1 2 3 4
3. immer wieder auftauchenden unangenehmen Gedanken, Worten oder Ideen, die Ihnen nicht aus dem Kopf gehen	0 1 1 2 3 4	48. Schwierigkeiten beim Atmen	0 1 1 2 3 4
4. Ohnmacht- oder Schwindelgefühlen	0 1 1 2 3 4	49. Hitzewallungen oder Kälteschauern	0 1 1 2 3 4
5. Verminderung Ihres Interesses oder Ihrer Freude an Sexualität	0 1 1 2 3 4	50. die Notwendigkeit, bestimmte Dinge, Orte oder Tätigkeiten zu meiden, weil Sie durch diese erschreckt werden	0 1 1 2 3 4
6. allzu kritischer Einstellung	0 1 1 2 3 4	51. Lesere im Kopf	0 1 1 2 3 4
7. der Idee, dass irgend jemand Mitleid über Ihre Gedanken hat	0 1 1 2 3 4	52. Taubheit oder Kribbeln in einzelnen Körperteilen	0 1 1 2 3 4
8. dem Gefühl, dass andere an den meisten Ihrer Schwierigkeiten Schuld sind	0 1 1 2 3 4	53. dem Gefühl, einen Klumpen (Kloss) im Hals zu haben	0 1 1 2 3 4
9. Gedächtnisschwierigkeiten	0 1 1 2 3 4	54. einem Gefühl der Hoffnungslosigkeit angesichts der Zukunft	0 1 1 2 3 4
10. Beunruhigung wegen Achtsamkeit und Nachlässigkeit	0 1 1 2 3 4	55. Konzentrationsschwierigkeiten	0 1 1 2 3 4
11. dem Gefühl, leicht reizbar oder verärgert zu sein	0 1 1 2 3 4	56. Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen	0 1 1 2 3 4
12. Herz- und Brustschmerzen	0 1 1 2 3 4	57. dem Gefühl, gespannt oder aufgeregt zu sein	0 1 1 2 3 4
13. Furcht auf offenen Plätzen oder auf der Strasse	0 1 1 2 3 4	58. Schweregefühl in Armen oder Beinen	0 1 1 2 3 4
14. Energielosigkeit oder Verlangsamung	0 1 1 2 3 4	59. Gedanken an den Tod und an das Sterben	0 1 1 2 3 4
15. Gedanken, sich das Leben zu nehmen	0 1 1 2 3 4	60. dem Drang sich zu überessen	0 1 1 2 3 4
16. Hören von Stimmen, die sonst keiner hört	0 1 1 2 3 4	61. einem unbegleitenden Gefühl, wenn Leute Sie beobachten oder über Sie reden	0 1 1 2 3 4
17. Zittern	0 1 1 2 3 4	62. dem Auftauchen von Gedan-	0 1 1 2 3 4

Stufenplansstudie, Z-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clienia Klinik Schöslak, Schöslakstrasse 8, 8618 Otelfel am See.

1

Zürcher Stufenplansstudie

		ken, die nicht Ihre eigenen sind	
18. dem Gefühl, dass man den meisten Leuten nicht trauen kann	0 1 1 2 3 4	63. dem Drang, jemanden zu schlagen, zu verletzen oder ihm Schmerzen zuzufügen	0 1 1 2 3 4
19. schlechtem Appetit	0 1 1 2 3 4	64. frühem Erwachen am Morgen	0 1 1 2 3 4
20. Neigung zum Weinen	0 1 1 2 3 4	65. zwanghafter Wiederholung derselben Tätigkeiten wie Berühren, Zähne, Waschen	0 1 1 2 3 4
21. Schüchternheit oder Unbeholfenheit im Umgang mit dem anderen Geschlecht	0 1 1 2 3 4	66. unruhigem oder gestörtem Schlaf	0 1 1 2 3 4
22. der Befürchtung, erlappst oder erwacht zu werden	0 1 1 2 3 4	67. dem Drang, Dinge zu zerbrechen oder zu zerschmettern	0 1 1 2 3 4
23. plötzlichem Erschrecken ohne Grund	0 1 1 2 3 4	68. Ideen oder Anschauungen, die andere nicht mit Ihnen teilen	0 1 1 2 3 4
24. Gefühlsausbrüchen, denen gegenüber Sie machtlos waren	0 1 1 2 3 4	69. starker Befangenheit im Umgang mit anderen	0 1 1 2 3 4
25. Befürchtungen, wenn Sie allein aus dem Haus gehen	0 1 1 2 3 4	70. Abneigung gegen Menschenmengen, z.B. beim Einkaufen oder im Kino	0 1 1 2 3 4
26. Selbstvorwürfen über bestimmte Dinge	0 1 1 2 3 4	71. einem Gefühl, dass alles sehr anstrengend ist	0 1 1 2 3 4
27. Kreuzschmerzen	0 1 1 2 3 4	72. Schreck- oder Panikanfälle	0 1 1 2 3 4
28. dem Gefühl, dass es Ihnen schwer fällt, etwas anzufangen	0 1 1 2 3 4	73. Unbehagen beim Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit	0 1 1 2 3 4
29. Einsamkeitsgefühlen	0 1 1 2 3 4	74. der Neigung, immer wieder in Erörterungen und Auseinandersetzungen zu geraten	0 1 1 2 3 4
30. Schmutz	0 1 1 2 3 4	75. Nervosität, wenn Sie allein gelassen werden	0 1 1 2 3 4
31. dem Gefühl, sich zu viele Sorgen machen zu müssen	0 1 1 2 3 4	76. mangelnder Anerkennung ihrer Leistungen durch andere	0 1 1 2 3 4
32. dem Gefühl, sich für nichts zu interessieren	0 1 1 2 3 4	77. Einsamkeitsgefühle, selbst wenn Sie in Gesellschaft sind	0 1 1 2 3 4
33. Furchtsamkeit	0 1 1 2 3 4	78. so starker Ruhelosigkeit, dass Sie nicht schlafen können	0 1 1 2 3 4
34. Verletzlichkeit in Gefühlsdingen	0 1 1 2 3 4	79. dem Gefühl, wertlos zu sein	0 1 1 2 3 4
35. der Idee, dass andere Leute von Ihren geheimsten Gedanken wissen	0 1 1 2 3 4	80. dem Gefühl, dass Ihnen etwas Schlimmes passieren wird	0 1 1 2 3 4
36. dem Gefühl, dass andere Sie nicht verstehen oder teilnahmslos sind	0 1 1 2 3 4	81. dem Bedürfnis, laut zu schreien oder mit Gegenständen zu werfen	0 1 1 2 3 4

Stufenplansstudie, Z-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clienia Klinik Schöslak, Schöslakstrasse 8, 8618 Otelfel am See.

2

Abbildung A.34: SCL-90-R Seite 1

Zürcher Stufenplansstudie

37. dem Gefühl, dass die Leute unfreundlich sind oder Sie nicht leiden können	0 1 1 2 3 4	82. der Furcht, in der Öffentlichkeit in Ohnmacht zu fallen	0 1 1 2 3 4
38. der Notwendigkeit, alles sehr langsam zu tun, um sicher zu sein, dass alles richtig wird	0 1 1 2 3 4	83. dem Gefühl, dass die Leute Sie ausnutzen, wenn Sie es zulassen würden	0 1 1 2 3 4
39. Herzklopfen oder Herzjagen	0 1 1 2 3 4	84. sexuellen Vorstellungen, die ziemlich unangenehm für Sie sind	0 1 1 2 3 4
40. Übelkeit oder Magenverstopfung	0 1 1 2 3 4	85. dem Gedanken, dass Sie für Ihre Sünden bestraft werden sollten	0 1 1 2 3 4
41. Minderwertigkeitsgefühlen gegenüber anderen	0 1 1 2 3 4	86. schreckenregenden Gedanken und Vorstellungen	0 1 1 2 3 4
42. Muskelschmerzen (Muskelkater, Gliederreissen)	0 1 1 2 3 4	87. dem Gedanken, dass etwas ernstlich mit Ihrem Körper nicht in Ordnung ist	0 1 1 2 3 4
43. dem Gefühl, dass andere Sie beobachten oder über Sie reden	0 1 1 2 3 4	88. dem Eindruck, sich einer anderen Person nie so richtig nahe fühlen zu können	0 1 1 2 3 4
44. Einschlafschwierigkeiten	0 1 1 2 3 4	89. Schuldgefühlen	0 1 1 2 3 4
45. dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was Sie tun	0 1 1 2 3 4	90. dem Gedanken, dass irgend etwas mit Ihrem Verstand nicht in Ordnung ist	0 1 1 2 3 4

Stufenplansstudie, Z-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clienia Klinik Schöslak, Schöslakstrasse 8, 8618 Otelfel am See.

3

Abbildung A.35: SCL-90-R Seite 2

Zürcher Stufenplansstudie

F-SOZU

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beziehung zu wichtigen Menschen, also zum Partner, zu Familienmitgliedern, Freunden und Bekannten, Kollegen und Nachbarn. Es wird erhoben, wie Sie diese Beziehungen erleben und einschätzen. Der Fragebogen enthält eine Reihe von Aussagen. Neben jeder Aussage finden Sie fünf Kreise. Kreuzen Sie bitte den Kreis an, der Ihrer Zustimmung entspricht. Ein Kreuz ganz rechts („trifft genau zu“) würde beispielsweise bedeuten, dass die entsprechende Aussage für Sie genau zutrifft, ein Kreuz in der zweiten Spalte von links würde bedeuten, dass diese Aussage für Sie eher nicht zutrifft.

	trifft nicht zu	trifft eher zu	trifft teilweise zu	trifft zu	trifft genau zu
1. Ich habe Menschen, die sich um meine Wohnung (Blumen, Haustiere) kümmern können, wenn ich mal nicht da bin.	○	○	○	○	○
2. Es gibt Menschen, die mich so nehmen, wie ich bin.	○	○	○	○	○
3. Meinen Freunden/Bekannten ist es wichtig, meine Meinung zu bestimmten Dingen zu erfahren.	○	○	○	○	○
4. Ich wünsche mir von anderen mehr Verständnis und Zuwendung.	○	○	○	○	○
5. Ich habe einen sehr vertrauten Menschen, mit dessen Hilfe ich in jedem Fall rechnen kann.	○	○	○	○	○
6. Bei Bedarf kann ich mir Werkzeuge oder Lebensmittel ausleihen.	○	○	○	○	○
7. Ich habe Freunde/Angehörige, die auch mal gut zuhören können, wenn ich mich aussprechen möchte.	○	○	○	○	○
8. Ich kenne fast niemanden, mit dem ich gern ausgehe.	○	○	○	○	○
9. Ich habe Freunde/Angehörige, die mich auch einfach mal umarmen.	○	○	○	○	○
10. Wenn ich krank bin, kann ich ohne Zögern Freunde/Angehörige bitten, wichtige Dinge (z.B. Einkaufen) für mich zu erledigen.	○	○	○	○	○
11. Wenn ich mal tief bedrückt bin, weiss ich, zu wem ich gehen kann.	○	○	○	○	○
12. Ich fühle mich oft als Aussenseiter.	○	○	○	○	○
13. Es gibt Menschen, die Freude und Leid mit mir teilen.	○	○	○	○	○
14. Bei manchen Freunden/Angehörigen kann ich auch mal ganz ausgelassen sein.	○	○	○	○	○
15. Ich habe einen vertrauten Menschen, in dessen Nähe ich mich sehr wohl fühle.	○	○	○	○	○
16. Ich habe genug Menschen, die mir wirklich helfen, wenn ich mal nicht weiter weiss.	○	○	○	○	○
17. Es gibt Menschen, die zu mir halten, auch wenn ich Fehler mache.	○	○	○	○	○
18. Ich wünsche mir mehr Geborgenheit und Nähe.	○	○	○	○	○
19. Es gibt genug Menschen, zu denen ich ein wirklich gutes Verhältnis habe.	○	○	○	○	○
20. Es gibt eine Gemeinschaft von Menschen (Freundeskreis, Clique), zu der ich mich zugehörig fühle.	○	○	○	○	○
21. Durch meinen Freundes- und Bekanntenkreis erhalte ich oft gute Tipps (z.B. guter Arzt, Veranstaltungen).	○	○	○	○	○
22. Es gibt Menschen, denen ich alle meine Gefühle zeigen kann, ohne dass es peinlich wird.	○	○	○	○	○

Stufenplansstudie, Prä/Post-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clienia Klinik Schöslak AG, Schöslakstrasse 8, 8618 Otelfel am See.

Abbildung A.36: SCL-90-R Seite 3

Abbildung A.37: FSozU

Zürcher Stufenplansstudie

SF-36

In diesem Fragebogen geht es um die Bedeutung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der (grau unterlegenen) Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
(1) 1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben	1	2	3	4	5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
(2) 2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	1	2	3	4	5

In folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
(3) 3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?			

(3) 3.a anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
(4) 3.b mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
(5) 3.c Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
(6) 3.d mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
(7) 3.e einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
(8) 3.f sich bücken, knien, bücken	1	2	3
(9) 3.g mehr als 1 Kilometer zu Fuss gehen	1	2	3
(10) 3.h mehrere Strassenkreuzungen weit zu Fuss gehen	1	2	3
(11) 3.i eine Strassenkreuzung weit zu Fuss gehen	1	2	3
(12) 3.j sich baden oder anziehen	1	2	3

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	JA	NEIN
(13) 4.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
(14) 4.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
(15) 4.c Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
(16) 4.d Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	1	2

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie	JA	NEIN

Stufenplansstudie, Prä/Post-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Triestan Montani – Clinica Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

1

Abbildung A.38: SF-36 Seite 1

Zürcher Stufenplansstudie

	Immer	Meistens	Manchmal	Seiten	Nie
(32) 10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiss nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
(33) 11.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
(34) 11.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
(35) 11.c Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
(36) 11.d Ich erfahre mich ausgezeichnete Gesundheit	1	2	3	4	5

Stufenplansstudie, Prä/Post-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Triestan Montani – Clinica Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

3

Abbildung A.40: SF-36 Seite 3

Zürcher Stufenplansstudie

sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen)?		
(17) 5.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
(18) 5.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
(19) 5.c Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

	Überhaupt nicht	Etwas	Mässig	Ziemlich	Sehr
(20) 6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mässig	Stark	Sehr stark
(21) 7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?	1	2	3	4	5	6

	Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mässig	Ziemlich	Sehr
(22) 8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Seiten	Nie
(23) 9.a ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
(24) 9.b ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6

(25) 9.c ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheuern konnte?	1	2	3	4	5	6
(26) 9.d ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
(27) 9.e ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
(28) 9.f ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
(29) 9.g ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
(30) 9.h ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
(31) 9.i ... müde?	1	2	3	4	5	6

Stufenplansstudie, Prä/Post-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Triestan Montani – Clinica Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

2

Abbildung A.39: SF-36 Seite 2

Zürcher Stufenplansstudie

FAMOS (Pat.)

Sie finden nachstehend eine Liste von Sachverhalten, welche man in unterschiedlichem Masse positiv empfinden kann und anstreben möchte (Teil 1), und Sachverhalten, welche man negativ empfinden kann und lieber vermeiden möchte (Teil 2).

Bitte lesen Sie jede Formulierung sorgfältig durch und schätzen Sie sich selbst auf der jeweiligen Skala ein. Überlegen Sie nicht erst, welche Antwort „den besten Eindruck“ machen könnte, sondern antworten Sie so, wie es auf Sie persönlich zutrifft. Bitte lassen Sie keine Zeile aus! Alle Ihre Antworten werden vertraulich behandelt.

Beispiel

Frage: Wie wichtig ist es für Sie, „sich selbst zu beherrschen“, unabhängig davon, ob es momentan für Sie realisierbar ist, oder ob Sie es schon erreicht haben?

Wenn bei Ihnen als Antwort auf diese Frage am besten „ziemlich wichtig“ zutrifft, dann kreuzen Sie bitte das entsprechende Kästchen an.

überhaupt nicht wichtig	weniger wichtig	mittel-mässig wichtig	ziemlich wichtig	ausserordentlich wichtig
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Teil 1

Bitte beurteilen Sie, wie wichtig das Genannte für Sie ist, unabhängig davon, ob es momentan für Sie realisierbar ist, oder ob Sie es schon erreicht haben.

	überhaupt nicht wichtig	weniger wichtig	mittel-mässig wichtig	ziemlich wichtig	ausserordentlich wichtig
1. mich selbst zu beherrschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Leistung zu bringen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. auf mich selbst zu vertrauen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. akzeptiert zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. über ein grosses Wissen zu verfügen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. das Leben aus vollen Zügen zu geniessen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. meinen Glauben zu leben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. bewundert zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. meinen Freiraum zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. besser als andere abzuscheiden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. anerkannt werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. etwas zu erleben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. einen grossen Bekanntenkreis zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. mich zu entspannen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. meine Sexualität zu leben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. die Situation im Griff zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. unabhängig zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. wichtige Zusammenhänge zu verstehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Hilfe zu bekommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. eine verlässliche Partnerschaft zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. andere zu beschützen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stufenplansstudie, Prä/Post-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Triestan Montani – Clinica Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

1

Abbildung A.41: FAMOS Seite 1

Zürcher Stufenplansstudie

	überhaupt nicht wichtig	weniger wichtig	mittel- mässig wichtig	ziemlich wichtig	ausser- ordentlich wichtig
22. mich anzustrengen und durchzuhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. etwas für mich zu machen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. an mich zu glauben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. meinen Platz in der Welt zu finden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. ein spannendes Leben zu führen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. mit jemandem zärtlich zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. ein gutes Selbstwertgefühl zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. viele Freunde zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. mich weiterzubilden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. intensiv zu leben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. andere zu beeindrucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. anderen zu helfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. geachtet und respektiert zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. viele Kontakte zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. effizient zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. mir selber etwas zu gönnen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. eigenständig zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. mich selber unter Kontrolle zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. eine intime Beziehung zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. ein tüchtiger Mensch zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Liebe zu erfahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43. umsorgt zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44. selber über mich zu bestimmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45. anderen überlegen zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. breite Interessen zu verfolgen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. wertgeschätzt zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. viel mit anderen zusammen zu unternehmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. beschützt zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. einen Sinn im Leben zu finden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51. mich für Schwächere einzusetzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52. mich als Teil einer höheren Ordnung zu erleben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53. die Übersicht zu behalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54. entlastet zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55. ein abwechslungsreiches Leben zu führen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56. andere zu unterstützen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57. mir meines eigenen Wertes bewusst zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stufenplansstudie, PräPost-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clienik Klinik Schötschal, Schötschalstrasse 8, 8618 Otterwil am See.

2

Zürcher Stufenplansstudie

Teil 2
Bitte beurteilen Sie, wie schlimm das Genannte für Sie ist, unabhängig davon, ob Sie es tatsächlich vermeiden können, und ob Ihnen dies momentan gelingt.

	überhaupt nicht schlimm	weniger schlimm	mittel- mässig schlimm	ziemlich schlimm	ausser- ordentlich schlimm
58. Vorwürfen ausgesetzt zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59. nicht genug Liebe und Zuwendung zu erhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60. eigene Schwächen zu zeigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61. hilflos zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62. einsam zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63. fremdbestimmt zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
64. mich mit anderen zu streiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
65. mich in peinliche Situationen zu bringen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
66. zu versagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
67. andere zu verletzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
68. abhängig zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
69. nicht zu genügen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70. kritisiert zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
71. eingeengt zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
72. von anderen getrennt zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
73. angegriffen zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
74. von Gefühlen überwältigt zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
75. bestraft zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
76. nicht respektiert zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
77. nicht selbst bestimmen zu können	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
78. nicht akzeptiert zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
79. machtlos zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
80. mich zu blamieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
81. meine Eigenständigkeit zu verlieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
82. erlappt zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
83. nicht wertgeschätzt zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
84. andere aggressiv zu behandeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
85. inkompetent zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
86. verlassen zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
87. nicht bestätigt zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
88. Anforderungen nicht zu genügen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
89. meine eigenen Bedürfnisse zu zeigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
90. andere zu verärgern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
91. einer Situation ausgeliefert zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
92. etwas Wichtiges nicht zu verstehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
93. andere zu verlieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
94. nicht anerkannt zu werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stufenplansstudie, PräPost-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clienik Klinik Schötschal, Schötschalstrasse 8, 8618 Otterwil am See.

3

Abbildung A.42: FAMOS Seite 2

Zürcher Stufenplansstudie

INK-Pat.

Sie finden nachstehend eine Liste von unterschiedlich angenehmen und unangenehmen Sachverhalten. Zuvor haben Sie angegeben, wie wichtig bzw. wie schlimm Sie bestimmte Sachverhalte finden, unabhängig von der aktuellen Situation. Jetzt geben Sie bitte an, wie ausreichend Sie die eher angenehmen in der letzten Zeit umsetzen können (Teil 1) bzw. wie sehr die eher unangenehmen in der letzten Zeit für Sie zutreffen (Teil 2). Bitte lesen Sie jede Formulierung sorgfältig durch und kreuzen Sie daneben die zutreffende Einschätzung von 1 bis 5 an. Überlegen Sie nicht erst, welche Antwort „den besten Eindruck“ machen könnte, sondern antworten Sie so, wie es auf Sie persönlich zutrifft. Bitte lassen Sie keine Zeile aus! Alle Antworten werden vertraulich behandelt.

Teil 1

In der letzten Zeit	viel zu wenig	völlig ausreichend
1. kann ich mich selbst beherrschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. bringe ich Leistung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. kann ich auf mich selbst vertrauen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. werde ich von anderen akzeptiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. verfüge ich über ein grosses Wissen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. geniesse ich das Leben aus vollen Zügen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. lebe ich meinen Glauben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. werde ich von anderen bewundert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. habe ich meinen Freiraum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. schneide ich besser als andere ab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. werde ich anerkannt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. erlebe ich etwas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. pflege ich einen grossen Bekanntenkreis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. kann ich mich entspannen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. lebe ich meine Sexualität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. habe ich die Situation im Griff	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. bin ich unabhängig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. verstehe ich wichtige Zusammenhänge im Leben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. bekomme ich Hilfe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. lebe ich eine verlässliche Partnerschaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. kann ich Schwächere beschützen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. strenge ich mich an und halte durch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. mache ich etwas für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. glaube ich an mich selbst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. habe ich meinen Platz in der Welt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. führe ich ein spannendes Leben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. bin ich mit jemandem zärtlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. habe ich ein gutes Selbstwertgefühl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stufenplansstudie, PräPost-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clienik Klinik Schötschal, Schötschalstrasse 8, 8618 Otterwil am See.

1

Zürcher Stufenplansstudie

In der letzten Zeit

	viel zu wenig	völlig ausreichend
29. habe ich viele Freunde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. bilde ich mich weiter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. lebe ich intensiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. kann ich andere beeindrucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. helfe ich anderen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. werde ich geachtet und respektiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. habe ich viele Kontakte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. bin ich effizient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. gönne ich mir selber etwas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. bin ich eigenständig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. habe ich mich selber unter Kontrolle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. lebe ich eine intime Beziehung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. fühle ich mich als tüchtiger Mensch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. erfahre ich von anderen Liebe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43. werde ich von anderen umsorgt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44. bestimme ich selber über mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45. bin ich anderen überlegen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. verfolge ich breite Interessen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. werde ich von anderen wertgeschätzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. unternehme ich viel mit anderen zusammen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. fühle ich mich von anderen beschützt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. nehme ich einen Sinn in meinem Leben wahr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51. setze ich mich für Schwächere ein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52. erlebe ich mich als Teil einer höheren Ordnung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53. behalte ich die Übersicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54. entlaste ich andere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55. führe ich ein abwechslungsreiches Leben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56. bekomme ich von anderen Unterstützung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57. bin ich mir meines eigenen Wertes bewusst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Teil 2

In der letzten Zeit

	trifft überhaupt nicht zu	trifft sehr stark zu
58. bin ich Vorwürfen ausgesetzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59. bekomme ich nicht genug Liebe und Zuwendung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60. muss ich Schwächen von mir zeigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61. bin ich hilflos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62. bin ich einsam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63. bestimmen andere über mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stufenplansstudie, PräPost-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clienik Klinik Schötschal, Schötschalstrasse 8, 8618 Otterwil am See.

2

Abbildung A.44: INK Seite 1

Abbildung A.45: INK Seite 2

Zürcher Stufenplansstudie

64.	streite ich mich mit anderen
65.	bringe ich mich in peinliche Situationen
66.	versage ich
67.	verletzte ich andere
68.	bin ich von anderen abhängig
69.	genüge ich nicht
70.	werde ich kritisiert
71.	werde ich eingeengt
72.	bin ich von anderen Menschen getrennt, die mir wichtig sind
73.	werde ich von anderen angegriffen
74.	werde ich von Gefühlen überwältigt
75.	werde ich für etwas bestraft
76.	werde ich nicht respektiert
77.	kann ich nicht selbst bestimmen
78.	werde ich von anderen nicht akzeptiert
79.	fühle ich mich machtlos
80.	blamiere ich mich
81.	verliere ich meine Eigenständigkeit
82.	fühle ich mich erpresst
83.	werde ich nicht wertgeschätzt
84.	behandle ich andere aggressiv
85.	fühle ich mich inkompetent
86.	fühle ich mich von anderen verlassen
87.	werde ich von anderen nicht bestätigt
88.	genüge ich den Anforderungen nicht
89.	muss ich meine eigenen Bedürfnisse zeigen
90.	verzögere ich andere
91.	bin ich einer Situation ausgeliefert
92.	verstehen Sie etwas Wichtiges nicht
93.	habe ich andere Menschen verloren
94.	werde ich nicht anerkannt

Haben Sie überall, zu jeder Formulierung, eine Einschätzung abgegeben? Bitte überprüfen Sie das noch einmal.

Bemerkungen:

.....
.....
.....
.....
.....

Stufenplansstudie, Prä/Post-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clénia Klinik Schöslsi, Schlossstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

Zürcher Stufenplansstudie

IIP-64

Nachfolgend finden Sie eine Liste von Schwierigkeiten, die in Zusammenhang mit Beziehungen zu anderen berichtet werden. Bitte lesen Sie diese Liste durch und überlegen Sie, ob die einzelnen Schwierigkeiten für Sie ein Problem darstellen und/oder bezogen auf irgendeine Person, die in Ihrem Leben eine bedeutsame Rolle spielt. Kreuzen Sie bitte für jedes Problem die Ziffer an, die beschreibt, wie sehr Sie darunter gelitten haben.

Teil I.

Die nachstehenden Aspekte können im Umgang mit anderen schwierig sein.

Es fällt mir

keine	0	1	2	3	4	sehr...
-------	---	---	---	---	---	---------

1. anderen Menschen zu vertrauen

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

2. anderen gegenüber "Nein" zu sagen

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

3. mich Gruppen anzuschliessen

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

4. bestimmte Dinge für mich zu behalten

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

5. andere wissen zu lassen, was ich will

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

6. jemandem zu sagen, dass er/sie mich nicht weiter belastigen soll

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

7. mich fremden Menschen vorzustellen

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

8. andere mit anstehenden Problemen zu konfrontieren

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

9. mich gegenüber jemand anderem zu behaupten

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

10. andere wissen zu lassen, dass ich wütend bin

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

11. eine langfristige Verpflichtung gegenüber anderen einzugehen

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

12. jemandem gegenüber die "Chef-Rolle" einzunehmen

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

13. anderen gegenüber aggressiv zu sein, wenn die Lage es erfordert

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

14. mit anderen etwas zu unternehmen

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

15. anderen Menschen meine Zuneigung zu zeigen

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

16. mit anderen zurechtzukommen

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

17. die Ansichten eines anderen zu verstehen

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

18. meine Gefühle anderen gegenüber frei heraus zu äussern

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

19. wenn nötig, standfest zu sein

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

20. ein Gefühl von Liebe für jemanden zu empfinden

keine	0	1	2	3	4
sehr	0	1	2	3	4

Stufenplansstudie, Prä-Post-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montari – Clinica Klinik Schöslöss, Schöslössstrasse 8, 8618 Dettwil am See.

1

21. anderen Grenzen zu setzen
22. jemand anderen in seinen Lebenszielen zu unterstützen
23. mich anderen nahe zu fühlen
24. mich wirklich um die Probleme anderer zu kümmern
25. mich mit jemand anderem zu streiten
26. alleine zu sein
27. jemandem ein Geschenk zu machen
28. mir auch gegenüber den Menschen Ärger zu gestatten, die ich
29. die Bedürfnisse eines anderen über meine eigenen zu stellen
30. mich aus den Angelegenheiten anderer herauszuhalten
31. Anweisungen von Personen entgegenzunehmen, die mir vor-
32. mich über das Glück eines anderen Menschen zu freuen
33. andere zu bitten, mit mir etwas zu unternehmen
34. mich über andere zu ärgern
35. mich zu öffnen und meine Gefühle jemand anderem mitzutei-
36. jemand anderem zu verzeihen, nachdem ich ärgerlich war
37. mein eigenes Wohlergehen nicht aus dem Auge zu verlieren, wenn jemand anders in Not ist
38. fest und bestimmt zu bleiben, ohne mich darum zu kümmern, ob ich die Gefühle anderer verletzt
39. selbstbewusst zu sein, wenn ich mit anderen zusammen bin

43. Ich öffne mich anderen zu sehr
44. Ich bin zu unabhängig
45. Ich bin gegenüber anderen zu aggressiv
46. Ich bemühe mich zu sehr, anderen zu gefallen
47. Ich spiele zu oft den Clown
48. Ich lege zuviel Wert darauf, beachtet zu werden
49. Ich vertraue anderen zu leicht
50. Ich bin zu sehr darauf aus, andere zu kontrollieren
51. Ich stelle zu oft die Bedürfnisse anderer über meine eigenen
52. Ich versuche zu sehr, andere zu verändern
53. Ich bin zu leichtgläubig
54. Ich bin anderen gegenüber zu grosszügig
55. Ich habe vor anderen zuviel Angst
56. Ich bin anderen gegenüber zu misstrauisch
57. Ich beeinflusse andere zu sehr, um zu bekommen, was ich will
58. Ich erzähle anderen zu oft persönliche Dinge
59. Ich streite zu oft mit anderen
60. Ich halte mir andere zu sehr auf Distanz
61. Ich lasse mich von anderen zu sehr ausnutzen
62. Ich bin vor anderen Menschen zu verlegen
63. Die Not eines anderen Menschen berührt mich zu sehr
64. Ich möchte mich zu sehr an anderen rächen

Zürcher Stufenplansstudie

Selbstwert

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen. Bitte kreuzen Sie jeweils denjenigen Grad der Zustimmung an, der für Sie am meisten zutrifft.

	trifft gar nicht zu	trifft etwas zu	trifft eher zu	trifft voll und ganz zu
1 Alles in allem bin ich mit mir selbst zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Hin und wieder denke ich, dass ich gar nichts taue.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Ich besitze eine Reihe guter Fähigkeiten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Ich kann vieles mindestens genau so gut, wie die meisten anderen Menschen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Ich fürchte, es gibt nicht viel, worauf ich stolz sein kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Ich fühle mich von Zeit zu Zeit richtig nutzlos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Ich halte mich für einen wertvollen Menschen, jedenfalls bin ich nicht weniger wertvoll als andere auch.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Ich wünsche, ich könnte vor mir selbst mehr Achtung haben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Alles in allem neige ich dazu, mich für einen Versager zu halten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Ich habe eine positive Einstellung zu mir selbst gefunden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stufenplansstudie, PräPost-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

Abbildung A.50: SES

Zürcher Stufenplansstudie

VEV-VW Kurzform

Bitte stellen Sie sich den Zeitpunkt **direkt vor der Therapie** vor.

Überlegen Sie, was Sie zu diesem Zeitpunkt machen und wie Sie sich fühlten. Überblicken Sie bitte nunmehr immer den Zeitraum seitdem bis heute.
Bitte prüfen Sie bei den nachfolgenden Fragen immer, ob sich bei Ihnen innerhalb dieses Zeitraumes, also seit Beginn der Therapie, eine Änderung in die eine oder andere Richtung vollzogen hat. Geben Sie bitte durch Ankreuzen der entsprechenden Zahl das Ausmass der Änderung in die eine oder andere Richtung an. Es folgt ein Beispiel:

Ich bin ruhiger geworden. ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 Ich bin unruhiger geworden.

Wenn Sie innerhalb des Zeitraumes keine Änderung erlebt haben, wenn Sie also weder ruhiger noch unruhiger geworden sind, kreuzen Sie eine "4" an. Wenn die Aussage, dass Sie ruhiger geworden sind, auf Sie voll zutrifft, kreuzen Sie bitte eine "1" an. Wenn die Aussage, dass Sie seit Beginn der Therapie unruhiger geworden sind, voll zutrifft, kreuzen Sie bitte eine "7" an. Bitte beantworten Sie zügig und spontan alle Fragen!

Im Vergleich zum Zeitpunkt direkt vor der Therapie ...

- | | | |
|---|--|--|
| 1) ... hat das Leben für mich an Inhalt verloren. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... erscheint mir das Leben sinnvoller. |
| 2) ... bin ich mit mir zufriedener. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... bin ich mit mir unzufriedener. |
| 3) ... sehe ich Schwierigkeiten gelassener entgegen. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... bin ich angesichts von Schwierigkeiten angespannter. |
| 4) ... bin ich innerlich ruhiger geworden. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... bin ich innerlich unruhiger geworden. |
| 5) ... habe ich weniger Ausdauer. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... habe ich mehr Ausdauer. |
| 6) ... gebe ich schneller auf. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... gebe ich weniger schnell auf. |
| 7) ... bin ich heitler geworden. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... bin ich betrübter geworden. |
| 8) ... fühle ich mich jetzt sicherer. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... fühle ich mich jetzt unsicherer. |
| 9) ... bin ich im Umgang mit anderen Menschen jetzt ruhiger. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... bin ich im Umgang mit anderen Menschen jetzt angespannter. |
| 10) ... fühle ich mich ruhiger, wenn ich an die Zukunft denke. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... fühle ich mich unruhiger, wenn ich an die Zukunft denke. |
| 11) ... nehme ich unerwartete Ereignisse gelassener hin. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... nehme ich unerwartete Ereignisse weniger gelassener hin. |
| 12) ... weiss ich jetzt manchmal nicht mehr, wie es weitergehen soll. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... weiss ich jetzt oft besser, wie es weitergehen soll. |
| 13) ... habe ich jetzt weniger Selbstvertrauen. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... habe ich jetzt mehr Selbstvertrauen. |
| 14) ... sehe ich mehr Sinn in meinem Leben. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... sehe ich weniger Sinn in meinem Leben. |
| 15) ... fühle ich mich freier. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... fühle ich mich weniger frei. |
| 16) ... fühle ich mich meinen Aufgaben weniger gewachsen. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... fühle ich mich meinen Aufgaben besser gewachsen. |
| 17) ... bin ich entspannter. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... bin ich angespannter. |
| 18) ... fühle ich mich ausgeglichener. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... fühle ich mich weniger ausgeglichen. |
| 19) ... habe ich ein klareres Bild | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... habe ich ein weniger klares |

Stufenplansstudie, PräPost-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

Abbildung A.52: VEV-K Seite 1

Zürcher Stufenplansstudie

RS-11

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen. Bitte lesen Sie sich jede Feststellung durch und kreuzen Sie an, wie sehr die Aussagen im Allgemeinen auf Sie zutreffen, d.h. wie sehr Ihr übliches Denken und Handeln durch diese Aussagen beschrieben wird.

	1 = nein Ich stimme nicht zu ...	7 = ja Ich stimme völlig zu ...
1 Wenn ich Pläne habe, verfolge ich sie auch.	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
2 Normalerweise schaffe ich alles irgendwie.	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
3 Es ist mir wichtig, an vielen Dingen interessiert zu bleiben.	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
4 Ich mag mich.	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
5 Ich kann mehrere Dinge gleichzeitig bewältigen.	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
6 Ich bin entschlossen.	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
7 Ich behalte an vielen Dingen Interesse.	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
8 Ich finde öfter etwas, worüber ich lachen kann.	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
9 Normalerweise kann ich eine Situation aus mehreren Perspektiven betrachten.	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
10 Ich kann mich auch überwinden, Dinge zu tun, die ich eigentlich nicht machen will.	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7
11 In mir steckt genügend Energie, um alles zu machen, was ich machen muss.	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7

Stufenplansstudie, PräPost-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

Abbildung A.51: RS-11

Zürcher Stufenplansstudie

- | | | |
|---|--|--|
| 20) ... von mir und meiner Zukunft.
... sehe ich die Dinge irgendwie optimistischer. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | Bild von mir und meiner Zukunft.
... sehe ich die Dinge irgendwie weniger optimistisch. |
| 21) ... glaube ich, dass ich jetzt eher weiss, was für mich wichtig ist. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... glaube ich, dass ich jetzt weniger weiss, was für mich wichtig ist. |
| 22) ... kann ich mich jetzt mit meinen Problemen besser abfinden. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... kann ich mich jetzt mit meinen Problemen schlechter abfinden. |
| 23) ... fühle ich mich im Gespräch mit anderen nicht mehr so unsicher. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... fühle ich mich im Gespräch mit anderen unsicherer. |
| 24) ... komme ich mit mir selbst schlechter aus. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... komme ich mit mir selbst besser aus. |
| 25) ... kann ich mit den Schwierigkeiten des alltäglichen Lebens besser umgehen. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... kann ich mit den Schwierigkeiten des alltäglichen Lebens schlechter umgehen. |
| 26) ... habe ich weniger Angst, bei einer Sache zu versagen, die mir gelingen soll. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... habe ich jetzt mehr Angst, bei einer Sache zu versagen, die mir gelingen soll. |
| 27) ... kann ich mich jetzt besser akzeptieren. | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 | ... kann ich mich jetzt schlechter akzeptieren. |

Stufenplansstudie, PräPost-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schösl, Schöslstrasse 8, 8618 Oetwil am See.

Abbildung A.53: VEV-K Seite 2

Zürcher Stufenplansstudie

FLZ	1	2	3	4	5	6	7
Kreuzen Sie bitte bei jeder der Feststellungen auf den folgenden Seiten jeweils jene Zahl an, die am ehesten Ihrer Zufriedenheit in Bezug auf die betreffende Feststellung entspricht.							
Beispiel:	1	2	3	4	5	6	7
Mit dem Wetter bin ich...	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
Wenn Sie – in diesem Beispiel – mit dem Wetter also weder zufrieden noch unzufrieden sind, dann kreuzen Sie bitte die ④ an. Bitte kreuzen Sie zu jeder Feststellung nur ein Kästchen an.							
GESUNDHEIT	1	2	3	4	5	6	7
1. Mit meinem körperlichen Gesundheits-	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
zustand bin ich...	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
2. Mit meiner seelischen Verfassung bin							
ich...							
3. Mit meiner körperlichen Verfassung bin							
ich...							
4. Mit meiner geistigen Leistungsfähigkeit							
bin ich...							
5. Mit meiner Widerstandskraft gegen							
Krankheit bin ich...							
6. Wenn ich daran denke, wie häufig ich							
Schmerzen habe, dann bin ich...							
7. Wenn ich daran denke, wie oft ich bis-							
her krank gewesen bin, dann bin ich...							
ARBEIT UND BERUF	1	2	3	4	5	6	7
(Personen im Ruhestand: bitte ehemali-	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
gen Beruf bewerten)	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
8. Mit meiner Position an meiner Arbeits-							
stelle bin ich...							
9. Wenn ich daran denke, wie sicher mir							
meine berufliche Zukunft ist, dann bin							
ich...							
10. Mit den Erfolgen, die ich in meinem							
Beruf habe, bin ich...							
11. Mit den Aufstiegsmöglichkeiten, die							
ich an meinem Arbeitsplatz habe, bin							
ich...							
12. Mit dem Betriebsklima an meinem							
Arbeitsplatz bin ich...							
13. Was das Ausmass meiner beruflichen							
Anforderungen und Belastungen betrifft,							
bin ich...							
14. Mit der Abwechslung, die mir mein							
Beruf bietet bin ich...							
FINANZIELLE LAGE	1	2	3	4	5	6	7
15. Mit meinem Einkommen/Lohn bin	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
ich...	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
16. Mit dem, was ich besitze bin ich...							
17. Mit meinem Lebensstandard bin ich...							
18. Mit der Sicherung meiner wirtschaftli-							
chen Existenz bin ich...							
19. Mit meinen zukünftigen Verdienst-							

Stufenplansstudie, PräPost-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schöslal, Schöslalstrasse 8, 8618 Otwil am See.

1

Zürcher Stufenplansstudie

FLZ	1	2	3	4	5	6	7
Kreuzen Sie bitte bei jeder der Feststellungen auf den folgenden Seiten jeweils jene Zahl an, die am ehesten Ihrer Zufriedenheit in Bezug auf die betreffende Feststellung entspricht.							
Beispiel:	1	2	3	4	5	6	7
Mit dem Wetter bin ich...	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
Wenn Sie – in diesem Beispiel – mit dem Wetter also weder zufrieden noch unzufrieden sind, dann kreuzen Sie bitte die ④ an. Bitte kreuzen Sie zu jeder Feststellung nur ein Kästchen an.							
GESUNDHEIT	1	2	3	4	5	6	7
1. Mit meinem körperlichen Gesundheits-	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
zustand bin ich...	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
2. Mit meiner seelischen Verfassung bin							
ich...							
3. Mit meiner körperlichen Verfassung bin							
ich...							
4. Mit meiner geistigen Leistungsfähigkeit							
bin ich...							
5. Mit meiner Widerstandskraft gegen							
Krankheit bin ich...							
6. Wenn ich daran denke, wie häufig ich							
Schmerzen habe, dann bin ich...							
7. Wenn ich daran denke, wie oft ich bis-							
her krank gewesen bin, dann bin ich...							
ARBEIT UND BERUF	1	2	3	4	5	6	7
(Personen im Ruhestand: bitte ehemali-	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
gen Beruf bewerten)	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
8. Mit meiner Position an meiner Arbeits-							
stelle bin ich...							
9. Wenn ich daran denke, wie sicher mir							
meine berufliche Zukunft ist, dann bin							
ich...							
10. Mit den Erfolgen, die ich in meinem							
Beruf habe, bin ich...							
11. Mit den Aufstiegsmöglichkeiten, die							
ich an meinem Arbeitsplatz habe, bin							
ich...							
12. Mit dem Betriebsklima an meinem							
Arbeitsplatz bin ich...							
13. Was das Ausmass meiner beruflichen							
Anforderungen und Belastungen betrifft,							
bin ich...							
14. Mit der Abwechslung, die mir mein							
Beruf bietet bin ich...							
FINANZIELLE LAGE	1	2	3	4	5	6	7
15. Mit meinem Einkommen/Lohn bin	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
ich...	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
16. Mit dem, was ich besitze bin ich...							
17. Mit meinem Lebensstandard bin ich...							
18. Mit der Sicherung meiner wirtschaftli-							
chen Existenz bin ich...							
19. Mit meinen zukünftigen Verdienst-							

Stufenplansstudie, PräPost-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schöslal, Schöslalstrasse 8, 8618 Otwil am See.

2

Abbildung A.54: FLZ Seite 1

Zürcher Stufenplansstudie

FLZ	1	2	3	4	5	6	7
Kreuzen Sie bitte bei jeder der Feststellungen auf den folgenden Seiten jeweils jene Zahl an, die am ehesten Ihrer Zufriedenheit in Bezug auf die betreffende Feststellung entspricht.							
Beispiel:	1	2	3	4	5	6	7
Mit dem Wetter bin ich...	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
Wenn Sie – in diesem Beispiel – mit dem Wetter also weder zufrieden noch unzufrieden sind, dann kreuzen Sie bitte die ④ an. Bitte kreuzen Sie zu jeder Feststellung nur ein Kästchen an.							
GESUNDHEIT	1	2	3	4	5	6	7
1. Mit meinem körperlichen Gesundheits-	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
zustand bin ich...	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
2. Mit meiner seelischen Verfassung bin							
ich...							
3. Mit meiner körperlichen Verfassung bin							
ich...							
4. Mit meiner geistigen Leistungsfähigkeit							
bin ich...							
5. Mit meiner Widerstandskraft gegen							
Krankheit bin ich...							
6. Wenn ich daran denke, wie häufig ich							
Schmerzen habe, dann bin ich...							
7. Wenn ich daran denke, wie oft ich bis-							
her krank gewesen bin, dann bin ich...							
ARBEIT UND BERUF	1	2	3	4	5	6	7
(Personen im Ruhestand: bitte ehemali-	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
gen Beruf bewerten)	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
8. Mit meiner Position an meiner Arbeits-							
stelle bin ich...							
9. Wenn ich daran denke, wie sicher mir							
meine berufliche Zukunft ist, dann bin							
ich...							
10. Mit den Erfolgen, die ich in meinem							
Beruf habe, bin ich...							
11. Mit den Aufstiegsmöglichkeiten, die							
ich an meinem Arbeitsplatz habe, bin							
ich...							
12. Mit dem Betriebsklima an meinem							
Arbeitsplatz bin ich...							
13. Was das Ausmass meiner beruflichen							
Anforderungen und Belastungen betrifft,							
bin ich...							
14. Mit der Abwechslung, die mir mein							
Beruf bietet bin ich...							
FINANZIELLE LAGE	1	2	3	4	5	6	7
15. Mit meinem Einkommen/Lohn bin	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
ich...	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
16. Mit dem, was ich besitze bin ich...							
17. Mit meinem Lebensstandard bin ich...							
18. Mit der Sicherung meiner wirtschaftli-							
chen Existenz bin ich...							
19. Mit meinen zukünftigen Verdienst-							

Stufenplansstudie, PräPost-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schöslal, Schöslalstrasse 8, 8618 Otwil am See.

3

Zürcher Stufenplansstudie

FLZ	1	2	3	4	5	6	7
Kreuzen Sie bitte bei jeder der Feststellungen auf den folgenden Seiten jeweils jene Zahl an, die am ehesten Ihrer Zufriedenheit in Bezug auf die betreffende Feststellung entspricht.							
Beispiel:	1	2	3	4	5	6	7
Mit dem Wetter bin ich...	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
Wenn Sie – in diesem Beispiel – mit dem Wetter also weder zufrieden noch unzufrieden sind, dann kreuzen Sie bitte die ④ an. Bitte kreuzen Sie zu jeder Feststellung nur ein Kästchen an.							
GESUNDHEIT	1	2	3	4	5	6	7
1. Mit meinem körperlichen Gesundheits-	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
zustand bin ich...	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
2. Mit meiner seelischen Verfassung bin							
ich...							
3. Mit meiner körperlichen Verfassung bin							
ich...							
4. Mit meiner geistigen Leistungsfähigkeit							
bin ich...							
5. Mit meiner Widerstandskraft gegen							
Krankheit bin ich...							
6. Wenn ich daran denke, wie häufig ich							
Schmerzen habe, dann bin ich...							
7. Wenn ich daran denke, wie oft ich bis-							
her krank gewesen bin, dann bin ich...							
ARBEIT UND BERUF	1	2	3	4	5	6	7
(Personen im Ruhestand: bitte ehemali-	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
gen Beruf bewerten)	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
8. Mit meiner Position an meiner Arbeits-							
stelle bin ich...							
9. Wenn ich daran denke, wie sicher mir							
meine berufliche Zukunft ist, dann bin							
ich...							
10. Mit den Erfolgen, die ich in meinem							
Beruf habe, bin ich...							
11. Mit den Aufstiegsmöglichkeiten, die							
ich an meinem Arbeitsplatz habe, bin							
ich...							
12. Mit dem Betriebsklima an meinem							
Arbeitsplatz bin ich...							
13. Was das Ausmass meiner beruflichen							
Anforderungen und Belastungen betrifft,							
bin ich...							
14. Mit der Abwechslung, die mir mein							
Beruf bietet bin ich...							
FINANZIELLE LAGE	1	2	3	4	5	6	7
15. Mit meinem Einkommen/Lohn bin	sehr un-	unzu-	eher un-	weder/	eher zu-	zufrieden	sehr
ich...	zufrieden	frieden	zufrieden	noch	frieden		zufrieden
16. Mit dem, was ich besitze bin ich...							
17. Mit meinem Lebensstandard bin ich...							
18. Mit der Sicherung meiner wirtschaftli-							
chen Existenz bin ich...							
19. Mit meinen zukünftigen Verdienst-							

Stufenplansstudie, PräPost-Messung Pat. (2009). Nur zur internen Verwendung.
© Tristan Montani – Clinica Klinik Schöslal, Schöslalstrasse 8, 8618 Otwil am See.

4

Abbildung A.56: FLZ Seite 3

Abbildung A.57: FLZ Seite 4

Zürcher Stufenplansstudie

Halbstrukturierter Interview - AMDP-System:
Psychischer Befund

Erstinterview: Ich möchte mich mit Ihnen darüber unterhalten, was Sie zu uns geführt hat und wie es Ihnen geht. Wir haben Zeit, wir können in Ruhe darüber sprechen. Vielleicht beginnen wir das Gespräch damit, dass Sie mir erzählen: • Seit wann Sie hier sind und warum Sie zu uns gekommen sind? • Haben Sie in der letzten Zeit irgendwelche Probleme (Ärger, Schwierigkeiten) gehabt? FALLS JA: Welche? Können Sie mir mehr darüber berichten? • Ich möchte Ihnen jetzt eine Reihe von Fragen stellen, um Sie (alternativ: Ihre Probleme) besser verstehen zu können. • Es handelt sich dabei um Fragen, die ich allen Patienten stelle. Es wird daher sicher nicht alles auf Sie zutreffen, so dass Sie über bestimmte Fragen nicht verwundert (irritiert) sein müssen.

Folge- oder Wiederholungsinterviews: Ich möchte jetzt (heute) mit Ihnen darüber sprechen, wie es Ihnen in den letzten 3 bis 4 Tagen ergangen ist. Wie war da Ihre Stimmung, Ihr Befinden in dieser Zeit? • Was Sie mir eben berichtet haben, was das auch in den letzten 3 bis 4 Tagen so? • Bitte sagen Sie mir, wenn Sie eine Frage nicht richtig verstanden haben oder bei einer Frage irgendwelche Unklarheiten bestehen. • Ist Ihnen eine Frage unklar, fragen Sie ruhig nach.

Symptom	S-F-Beurteilung	0-nicht vorhanden	1-leicht	2-mittel	3-schwer	4-keine Aussage	Interview-Fragen

Bewusstseinsstörungen							
1. Bewusstseinsverminderung	F	0	1	2	3	4	
2. Bewusstseinsstörung	F	0	1	2	3	4	
3. Bewusstseinslängung	SF	0	1	2	3	4	Wird meist nicht spontan berichtet (kann z.B. im Zusammenhang mit Halluzinationen näher exploriert werden). Falls Hinweise im Gespräch zu erkennen sind, sollten diese angesprochen werden (z.B. Was war jetzt gerade).
4. Bewusstseinsverwirrung	F	0	1	2	3	4	• Haben Sie das Gefühl, z.B. die Farben intensiver zu sehen oder Musik (oder zu hören)? FALLS JA: Bitte beschreiben Sie das genauer. • Haben Sie das Gefühl, dass Ihre Wahrnehmung besonders scharf ist, dass Sie Dinge besonders gut wahrnehmen können?
Einstiegsfrage: Ich möchte Ihnen jetzt (noch) einige Fragen zu Ihrer Orientierung stellen. Wann sind Sie hergekommen? Ich möchte Sie jetzt konkret nach Dingen fragen, die Ihnen vielleicht etwas markig vorkommen. Aber diese Fragen muss ich allen Patienten stellen.							
Orientierungsstörungen							
4. zeitliche Orientierung	S	0	1	2	3	4	• Wann sind Sie in die Klinik gekommen? (genauere Datum) • Welches Datum haben wir heute? (Tag, Monat, Jahr) • Welche Jahreszeit haben wir jetzt? • Können Sie mir sagen, wo wir hier sind? • In welcher Stadt sind wir hier? (in grösseren Städten: Stadtteil)
6. örtliche Orientierung	S	0	1	2	3	4	• In was für einer Art Einrichtung sind wir hier? • Was meinen Sie, welchen Beruf ich habe? • Was machen wir hier gerade? (z.B. Video-Aufzeichnung)
7. situative Orientierung	S	0	1	2	3	4	• Sagen Sie mir bitte, wann und wo Sie geboren sind und wo Sie zur Zeit wohnen? • Wie alt sind Sie? (wann geboren) • Sind Sie verheiratet? • Welchen Beruf haben Sie? • Was machen Sie zu Zeit beruflich?
8. Orientierung über die eigene Person	S	0	1	2	3	4	

1/11

Abbildung A.58: AMDP Seite 1

Zürcher Stufenplansstudie

							haben? Kommt Ihnen die Situation bekannt vor (deja vu), oder können Ihnen auch alltägliche Situationen ganz fremd vor (jamais vu)? FALLS JA: Können Sie mir ein Beispiel nennen? Können Sie mir das etwas genauer beschreiben?
Einstiegsfrage: • Wie klappst es im Augenblick mit dem Denken? Haben Sie irgendwelche Probleme bemerkt? • Darf ich Ihnen dennoch einige Fragen genauer dazu stellen?							
Formale Denkstörungen							
15. gehemmt	S	0	1	2	3	4	Häufig auch im Gespräch zu bemerken, wenn sich der Patient bemüht, die Fragen prompt zu beantworten. • Können Sie das Gefühl, dass das Denken schwer geht? Brauchen Sie dazu mehr Kraft? • Manchmal hat man das Gefühl, das Denken geht wie gegen einen Widerstand. Kennen Sie das auch? • Kostet es Sie viel Kraft, einen Gedanken zu Ende zu bringen? • Gehen Ihre Gedanken langsam schwer? • Kommt Ihnen Ihr Denken gehemmt, geklemmt, wie gegen einen Widerstand vor?
16. verlangsamt	F	0	1	2	3	4	
17. unstrukturiert	F	0	1	2	3	4	
18. eingeeignet	SF	0	1	2	3	4	Bei Hinweisen auf eingeeignetes Denken muss gezielt versucht werden, andere Themenbereiche anzubieten, um einzuschätzen, ob der Patient tatsächlich erneut von sich aus auf das für ihn zentrale Thema zurückkommt. Als neurale oder eher positiv besetzte Themen bieten sich an: Interessen/Hobbys, Kinder/Enkel, Freizeitaktivitäten.
19. perseverierend	F	0	1	2	3	4	Dieses Merkmal ist z.B. gut im Zusammenhang mit Schlafstörungen zu explorieren. Inhaltlich können in diesem Zusammenhang für den Patienten zentrale Themen (z.B. auch Schuldgefühle, Zwangsgedanken) exploriert werden. • Mühsen Sie über bestimmte Dinge immer und immer wieder nachdenken? Stört Sie das, ist Ihnen das unangenehm? • Gehen Ihnen bestimmte Gedanken gar nicht mehr aus dem Kopf? • Haben Sie das Gefühl, Ihre Gedanken gehen sich wie im Kreis? • Haben Sie z. Zt. zu viele Gedanken im Kopf? Gedanken gegen die Sie sich gar nicht richtig wehren können? Die fast automatisch ablaufen? • Haben Sie manchmal sogar zu viele Gedanken auf einmal, denen Sie gerade ausgeliefert sind? • Kennen Sie das Gefühl, dass Sie zu viele Gedanken gleichzeitig im Kopf haben, dass diese Gedanken eher unabhängig von Ihnen Willen sind (z.B. rasen)? • Haben Sie zu viele Ideen, fühlen Sie sich im Augenblick reicher an Gedanken, haben Sie mehr als sonst?
20. grübeln (nicht zwanghaft)	S	0	1	2	3	4	
21. Gedankendrängen	S	0	1	2	3	4	Bei Verdacht auf V. muss sich der Untersucher vergewissern, ob der Patient die Frage auch richtig verstanden hat: • Können Sie mir noch einmal erklären, was ich Sie eben gefragt habe? Bei Beobachtung einer Sperrung muss exploriert werden: Was war gerade? • Haben Sie das Gefühl, dass Ihnen ein Gedanke oft einmal einfach abhandeln gekommen ist, wie abgerissen ist? Eine Sperrung ist meist zu beobachten, während Gedankenausschreissen exploriert werden muss. Hier kann evtl. auch das Merkmal „Gedankensturz“ mit exploriert werden. • Kommt es manchmal vor, dass Ihnen bei einem Gedanken der Faden reißt? • Haben Sie in letzter Zeit das Gefühl, dass Gedanken ohne Grund abreißen und unterbrochen werden? Haben Sie manchmal Schwierigkeiten, Gedanken zu Ende zu denken?
22. ideenflüchtig	F	0	1	2	3	4	
23. vorbeistellen	F	0	1	2	3	4	
24. gespenst/Gedankenausschreissen	SF	0	1	2	3	4	
25. inkohärent/zerfahren	F	0	1	2	3	4	
26. Neologismen	F	0	1	2	3	4	

3/11

Abbildung A.60: AMDP Seite 3

Zürcher Stufenplansstudie

Einstiegsfrage: Ich würde mir jetzt gerne einen Eindruck darüber verschaffen, wie es mit Ihrer Konzentrationsfähigkeit steht und ob Ihr Gedächtnis in Ordnung ist (oder wie es mit Ihrem Gedächtnis klappt).							
Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen							
9. Aufmerksamkeitsstörungen	SF	0	1	2	3	4	Falls sich Hinweise auf A. im Gespräch ergeben, sind diese zu prüfen. Dies kann zunächst durch z.B. einfache Nachfragen erfolgen: Was habe ich Sie gerade gefragt? Zu einer besseren Einschätzung kommt man jedoch durch die Vorgabe von z.B. kleinen Fakten oder Sprachwörtern (z.B. Morgenstund hat Gold im Mund/Am Anfang ist schwer/ Was Hänchen nicht lemt, lemt Hans nimmer mehr). • Können Sie mir bitte folgendes Sprachwort erklären? (...) Was bedeutet das? Eine Prüfung ist auch möglich durch die Vorgabe von zwei Begriffen (z.B. Apfel-Banane, Loh-Tedel, Auto-Fahrrad), deren Gemeinsamkeit vom Patienten zu erklären ist: • Können Sie mir erklären, was das Gemeinsame von einem Apfel und einer Banane ist? • Wie würden Sie Ihre augenblickliche Konzentration einschätzen? • Können Sie sich so wie immer konzentrieren? FALLS JA: Bitte geben Sie ein Beispiel? Cave bei Antwort „Ja“, da Patienten oft Konzentration mit Merkfähigkeit oder Gedächtnis verwechseln! • Fällt es Ihnen schwer, einem (diesem) Gespräch zu folgen, bei der Sache zu bleiben? • Wie sieht es aus, wenn Sie die Zeitung oder ein Buch lesen? Macht das Probleme? • Ich möchte mir jetzt gerne ein Bild davon machen, wie es mit Ihrer Konzentration klappt. Können Sie bitte ... (von 81 immer 4 (oder 7) abziehen; die Monatsnamen rückwärts nennen bei Dezember beginnend). Bei Wiederholungsuntersuchungen ist, um Lerneffekte zu vermeiden, bei einer anderen Zahl zu beginnen (z.B. statt 81 eher 83 oder 85).
10. Konzentrationsstörung	SF	0	1	2	3	4	Dieser Bereich muss ebenfalls explizit geprüft werden. • Haben Sie Schwierigkeiten, sich etwas zu merken? • Wie stellt es mit Ihrem Gedächtnis? Hat sich etwas verändert? • Vergessen Sie zur Zeit vermehrt Dinge? FALLS JA: Können Sie Beispiele nennen? • Wie schätzen Sie Ihr Gedächtnis ein? • Können wir eine kleine Probe machen, wie Ihr Gedächtnis funktioniert? Bitte merken Sie sich die drei Begriffe 34, Odo, Aachenbecher (oder andere Zahlen, Städte, Gegenstände). Ich werde Sie nachher noch einmal danach fragen! Es ist darauf zu achten, dass sich der Patient die drei Begriffe auch tatsächlich eingepreist hat (wichtig: sofort wiederholen lassen). Jede andere begriffliche Wahl ist selbstverständlich auch möglich! Es sollten jedoch Begriffe aus drei verschiedenen Bereichen sein (hier: Zahl, Stadt, Gegenstand). Nach 10 Minuten: • Können Sie sich noch an die 3 Begriffe erinnern, die ich Ihnen vorhin genannt habe? Kann sich der Patient an einen oder auch alle Begriffe nicht erinnern, kann Hilfestellung gegeben werden. • Erinnern Sie sich noch, ein Begriff war eine Stadt? (eine Zahl, ein Gegenstand).
12. Gedächtnisstörungen	SF	0	1	2	3	4	G. können gut aus der biographisch orientierten Exploration beurteilt werden. Gleichzeitig können die Begriffe, die unter Symptom 11 überprüft wurden, nach mehr als 10 Min. erneut abgefragt werden (z.B. am Ende der Exploration) • Ich habe Ihnen vorhin 3 Begriffe genannt. Können Sie sich noch daran erinnern? Auch sind an dieser Stelle Fragen wie „Seit wann sind Sie hier?“ gestellt werden. Es kann auch nach (wichtigen) Ereignissen der vergangenen Tage gefragt werden: • Wissen Sie noch, was es heute zu Mittag gegeben hat? • Wissen Sie noch, was es gestern Abend im Restaurant gegeben hat? Bei Verdacht auf K. muss mindestens eine identische Frage nach ca. 15 Min. wiederholt werden. Es können z.B. wiederholt Fragen zum Alltag des Patienten gestellt werden (z.B. Was haben Sie in den letzten Tagen gemacht? Oder Was gab es heute zum Essen? Es kann auch nochmals nach den drei Begriffen gefragt werden: Können Sie sich noch an die drei Begriffe erinnern?
13. Konfabulationen	F	0	1	2	3	4	Bei diesem Symptom handelt es sich bei AMDP um ein Merkmal, das in verschiedene Aspekte aufgeteilt wird und z. T. nur erfragt werden kann. • Haben Sie das Gefühl, bestimmte Situationen schon einmal früher erlebt zu haben?
14. Paramnesien	S	0	1	2	3	4	

2/11

Abbildung A.59: AMDP Seite 2

Zürcher Stufenplansstudie

Einstiegsfrage: Ich möchte Sie jetzt noch zu verschiedenen Dingen befragen, über die manche Patienten in einer ähnlichen Situation wie Ihrer berichten.							
Befürchtungen und Zwänge							
27. Misstrauen	SF	0	1	2	3	4	Dieses Symptom ist z. T. aus dem Verhalten im Gespräch zu erschliessen (z.B. Einseitigkeit oder häufiges Rückfragen). Es kann auch erfragt werden im Zusammenhang mit dem Symptom „sozialer Rückzug“: • Sind Sie in letzter Zeit irgendwie misstrauisch gegenüber Ihren Mitmenschen? (evtl. Beispiele geben: andere reden über einen, beobachten einen) • Beobachten Sie Dinge in Ihrer Umgebung eher misstrauisch? • Sind Sie auch sonst eher ein misstrauischer oder eher ein gutgläubiger Mensch?
28. Hypochondrie	S	0	1	2	3	4	Hinweise hierauf ergeben sich häufig schon über die allgemeine Einstiegsfrage zu Gesprächsbeginn, indem körperliche Beschwerden stark thematisiert werden. • Befürchten Sie, ernsthaft krank zu sein? • Machen Sie sich Sorgen um Ihre körperliche Gesundheit? • Haben Sie das Gefühl, dass in (mit) Ihrem Körper irgendwas nicht in Ordnung ist? • Haben Sie bereits etwas unternommen, um herauszufinden, woran es liegt? • Denken Sie z. Zt. viel über Ihr körperliches Befinden nach?
29. Phobien	S	0	1	2	3	4	Dieses Symptom kann im Zusammenhang mit Angstlichkeit und sozialem Rückzug erfragt werden. • Geraten Sie in bestimmten Situationen in Angst oder gar Panik? Versuchen Sie, solche Situationen zu vermeiden? FALLS JA: Geben Sie bitte ein Beispiel. • Haben Sie (übermässige) Furcht vor bestimmten Dingen (z.B. Tieren, anderen Menschen, Situationen wie Bus fahren, auf die Strasse gehen)? • Manchmal berichten Menschen, dass sie Angst vor ganz konkreten Situationen haben wie z.B. in einem Aufzug fahren. Kennen Sie so etwas Ähnliches auch? FALLS JA: Können Sie es genauer beschreiben?
30. Zwangsgedanken	S	0	1	2	3	4	Dieses Symptom kann im Zusammenhang mit Grübeln erfragt werden. • Mühsen Sie über bestimmte Dinge, die sich wie von selbst aufrufen, immer wieder nachdenken, die Ihnen eigentlich unangenehm vorkommen? FALLS JA: Können Sie ein Beispiel nennen? • Mühsen Sie bestimmte Gedanken immer wieder denken, obwohl Sie dies nicht wollen und sich dagegen zur Wehr setzen? FALLS JA: Können Sie mir ein Beispiel nennen? Falls es für den Patienten schwer ist, die Frage zu verstehen, können Beispiele vorgegeben werden (z.B. immer wieder daran denken, bestimmte Sachen überprüft zu haben, z.B. Tür abgeschlossen zu haben, Brief richtig zugeklebt zu haben, Hand ausgeschaltet zu haben).
31. Zwangsimpulse	S	0	1	2	3	4	• Versüpsen Sie immer wieder den Drang, bestimmte Dinge tun zu müssen, und fürchten Sie sich davor, diese einmal tatsächlich zu tun? • Versüpsen Sie den Drang (Antrieb), bestimmte Dinge immer wieder tun zu müssen (z.B. anderen etwas anzusehen, etwas Beständes laut zu sagen)? • Mühsen Sie bestimmte Dinge immer wieder tun, obwohl Sie sie für unnötig halten und sich dagegen zur Wehr setzen („quasi unter Zwang“)? FALLS JA: Können Sie mir ein Beispiel nennen? • Mühsen Sie Handlungen immer wieder ausführen (z.B. kontrollieren, ob der Brief wirklich im Briefkasten ist)? WENN JA: Erleben Sie dies als absurd, krankhaft oder quälend? • Versuchen Sie sich, dagegen zu wehren? • FALLS FRAGEN BEJAHT: Wie lange brauchen Sie dafür? • Haben Sie die Angewohnheit, dass Sie bestimmte Handlungen immer wieder in einer bestimmten Reihenfolge tun müssen?
32. Zwangshandlungen	S	0	1	2	3	4	
Einstiegsfrage: • Haben Sie in letzter Zeit Dinge erlebt, die Ihnen markig vorkamen, die Sie beunruhigten oder die Ihnen gar Angst machten und von denen andere aber meinen, dass es so nicht sein kann?							
Wahn							
33. Wahnstimmung	S	0	1	2	3	4	Dieses Symptom ist insbesondere aus dem Verhalten im Interview zu erschliessen, z.B. durch Andeutungen oder die Vagheit der Umschreibung von Umständen und Situationen. • Haben Sie das Gefühl, es kommt irgendwas auf Sie zu, dass alles unheimlich ist, sich etwas zusammenbraut? • Sind Ihnen in letzter Zeit Dinge irgendwie markig vorgekommen? • Haben Sie das Gefühl, dass irgendwas in der Luft liegt?

4/11

Abbildung A.61: AMDP Seite 4

Zürcher Stufenplansstudie

34. Wahrnehmung	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben bestimmte Dinge in Ihrer täglichen Umgebung eine besondere Bedeutung für Sie bekommen? (evtl. Beispiel geben: Sind z.B. die Ängeln für Sie auf grün gestellt?) Beobachten Sie, dass Leute Ihnen Hinweise oder Zeichen geben? Haben Nachbarn/Sprecher persönlich zu Ihnen gesprochen? Haben Dinge, die Sie in der Zukunft lesen, eine besondere Bedeutung für Sie?
35. Wahneinfall	S	0	1	2	3	4	Bei Beobachtung von plötzlichem „Einschliessen“ von Gedanken muss näher nachgefragt werden: <ul style="list-style-type: none"> Ist Ihnen dieser Gedanke eben gerade gekommen oder kennen Sie ihn schon länger?
36. Wahngedanken	S	0	1	2	3	4	(6. Einstiegsfrage zu diesem Merkmalsbereich). Es ist genau zu prüfen, ob die Kriterien des Wahns erfüllt sind. Dies kann durch gezieltes Nachfragen und/oder Konfrontieren mit der Realität erfolgen. Folgende Fragen bieten sich z.B. an: <ul style="list-style-type: none"> Könnte es auch anders sein? Gibt es dafür auch eine andere Erklärung? Sie berichten, dass Sie eine Entschärfung gemacht haben, bekommen aber Geld vom Sozialamt. Wie soll ich mir das erklären?
37. systematisierter Wahn	S	0	1	2	3	4	Dem Patienten müssen Möglichkeiten zur Erklärung und zur Inbeziehungsetzung der Wahngedanken gegeben werden: <ul style="list-style-type: none"> Hat das etwas miteinander zu tun? Glauben Sie, das hängt miteinander zusammen? Können Sie mir das genauer erklären? Kann das wirklich so sein?
38. Wahndynamik	SF	0	1	2	3	4	Ist in der Regel aus der aktuellen Präsentation des Wahns heraus zu erschliessen, kann jedoch auch in Bezug auf den Beurteilungszustand erfragt werden. Zur Bewertung der Wahndynamik ist vor allem auch nach Handlungs Konsequenzen zu fragen. Beispiel: <ul style="list-style-type: none"> Als Sie sich von den fremden Mächten verfolgt gefühlt haben, wie haben Sie sich dabei gefühlt? Wie ging es Ihnen dabei? Wie haben Sie sich verhalten?
39. Beziehungswahn	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben in letzter Zeit Dinge in Ihrer Umgebung eine bestimmte Bedeutung für Sie gewonnen? Haben Sie in letzter Zeit das Gefühl, dass viele Dinge, die Sie herum passiert sind, etwas mit Ihnen zu tun haben? Waren z.B. Aussagen im Fernsehen für Sie persönlich bestimmt? Haben Sie auf irgendwelche Weise bestimmte Botschaften bekommen?
40. Beeinträchtigung, Verfolgungswahn	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Nennen Sie, dass bestimmte Menschen etwas gegen Sie haben, Ihnen ans Leder wollen? Ihnen nachschauen? Haben Sie das Gefühl, dass Ihnen jemand etwas Böses oder Schlechtes will? Ihnen etwas anhaben will? Haben andere Personen versucht Sie zu schikanieren? (Wenn ja, Beispiele nennen lassen)
41. Eifersuchtszwahn	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben Sie das Gefühl, Ihr Partner ist Ihnen nicht treu? FALLS JA: Woraus schliessen Sie das? Haben Sie das Gefühl, von Ihrem Partner betrogen oder hintergangen zu werden? (begründen lassen)
42. Schuldzwahn	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben Sie das Gefühl, Schuld auf sich geladen zu haben? FALLS JA: Können Sie mir Beispiele nennen? Haben Sie das Gefühl, für bestimmte Dinge oder Taten verantwortlich zu sein? Verlieren Sie sich vor, bestimmte Dinge in Ihrem Leben falsch gemacht zu haben? FALLS JA: Können Sie mir Beispiele nennen?
43. Verarmungswahn	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Wie stellt es mit Ihrem Einkommen (Ihrer Rente, Ihrem Verdienst)? Glauben Sie, dass Sie die Autarkie haben? (evtl. erläutern: die Krankenkasse bezahlt Ihr Gehalt; o. A.) Reicht Ihr Geld für Essen, Kleidung und die anderen Dinge des Lebens? Haben Sie das Gefühl, mit Ihrem Körper ist etwas nicht in Ordnung? Fürchten Sie, an einer Krankheit zu leiden, die die Ärzte noch nicht erkannt haben? Können Sie es glauben, dass Sie körperlich gesund sind, wenn Ihnen die Ärzte dies sagen?
44. Hypochondrischer Wahn	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben Sie das Gefühl, über besondere Fähigkeiten zu verfügen? Haben Sie das Gefühl, grosse Dinge erreichen zu können (grosse Macht zu haben)? Haben Sie z.B. das Gefühl, dass Ihre Eltern nicht ihre wahren Eltern sind, dass Sie von anderen Menschen abstammen? Meinen Sie, etwas Besonderes zu sein, über eine bestimmte Begabung zu verfügen?

5/11

Zürcher Stufenplansstudie

46. andere Wahnhaltungen	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Glauben Sie ähnlich oder gar Gott zu sein? In dieser Rubrik fallen alle nicht explizit aufgeführten Wahnhaltungen. Hier ist z.B. nach fantastischem oder bizarrem Wahn zu explorieren, wenn sich aus der Untersuchungssituation Hinweise darauf ergeben.
Einstiegsfrage:							<ul style="list-style-type: none"> Hat sich in letzter Zeit Ihre Wahrnehmung irgendwie verändert? Haben Sie in letzter Zeit bestimmte Wahrnehmungen gehabt, die Sie irritiert haben? Gibt es irgendwas, was Sie ängstigt oder irritiert? Wird irgendwas auf Sie ein, was Sie stört, beeinträchtigt oder beunruhigt? Haben Sie Dinge gesehen, gehört, gespürt, die Ihnen irgendwie merkwürdig vorgekommen sind? Haben Sie Dinge gesehen, gehört, gespürt, die andere nicht wahrnehmen?
Sinnestäuschungen							
47. Illusionen	S	0	1	2	3	4	Hinweise ergeben sich i.d.R. auf Grund der Einstiegsfrage oder aus spontanen Schilderungen in der Interviewsituation und müssen dann genauer erfragt werden.
48. Stimmehören	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben Sie in letzter Zeit Stimmen von Personen gehört, die gar nicht anwesend waren? (genau schildern lassen: Rede, Gegengrede, Kommentare, Befehle usw.) Hören Sie manchmal jemanden sprechen, obwohl niemand im Raum ist? FALLS JA: Können andere das auch hören? Sind es Männer oder Frauen? Können Sie die Stimmen? Haben Sie Stimmen gehört, die das kommentieren, was Sie gerade machen? Geben Sie Ihren irgendwelche Befehle? WENN JA: Was sollten Sie machen? (Wichtig: es ist unbedingt zu klären, ob die Stimmen befehlen, sich etwas anzutun) Haben Ihnen vielleicht die Stimmen sogar befohlen, sich etwas anzutun? Haben Sie Stimmen gehört, die sich untereinander unterhalten haben? WENN JA: Was sagten sie? Sind es vielleicht nur Ihre eigenen Gedanken, die Sie da hören?
49. andere akust. Halluzinationen	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Gab es vielleicht sonst andere Dinge, die Sie gehört haben, die eigentlich nicht sein konnten (z.B. Geräusche, Töne)?
50. Optische Halluzinationen	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben Sie Personen oder Gegenstände gesehen, die andere nicht sehen konnten? FALLS JA: Können Sie mir das genauer beschreiben? Evtl. ist es notwendig, Beispiele zu nennen (z.B. Lichtflitz an der Wand).
51. Körperhalluzinationen	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Gehen in Ihrem Körper merkwürdige Dinge vor? FALLS JA: Wie merken Sie das? (genau beschreiben lassen) Haben Sie das Gefühl, dass an Ihrem Körper irgendwas Aussergewöhnliches verändert ist? (genau beschreiben lassen)
52. Geruchs-/Geschmackshalluzinationen	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben Sie in letzter Zeit merkwürdige Gerüche bemerkt? Oder haben Sie Dinge geschmeckt, die irgendwie nicht sein konnten? (genau beschreiben lassen)
Einstiegsfrage:							<ul style="list-style-type: none"> Haben Sie vielleicht in letzter Zeit beobachtet, dass Sie oder dass Ihre Umgebung sich verändert haben? ODER: Ich möchte jetzt mit Ihnen darüber reden, ob sich in Ihrem Erleben etwas verändert hat. FALL JA: In welcher Weise? Können Sie mir das näher beschreiben? Haben Sie das Gefühl, alles um Sie herum ist wie unwirklich, wie in einem Traum? Fühlen Sie sich von anderen Menschen wie abgeschirmt?
Ich-Störungen							
53. Derealisation	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Können Ihnen die sonst vertraute Umgebung in letzter Zeit irgendwie verändert oder fremd vor? Haben sich Ihre Sinnesindrücke verändert? Sehen Sie z.B. Farben anders, hören Sie Musik leiser, schmeckt das Essen (siehe Frage 54)?
54. Depersonalisation	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Können Sie sich irgendwie fremd, verändert vor? WENN JA: Können Sie mir das näher beschreiben? Fühlen Sie sich selbst irgendwie körperlich verändert? Manchmal berichten Menschen, dass sie sich wie eine Hülle erleben oder sich wie von aussen beobachten. Meinen Sie, andere kennen Ihre Gedanken, können wissen, was Sie gerade denken? FALLS JA: Geben Sie mir ein Beispiel dafür. Glauben Sie, dass andere Personen irgendwie Ihre Gedanken lesen können?
55. Gedankenausbreitung	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> (Kann im Zusammenhang mit Sperrung und Gedankenabrissen exploriert werden) Haben Sie den Eindruck, andere können Ihre Gedanken abgreifen?
56. Gedankenentzug	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben Sie manchmal das Gefühl, Gedanken zu denken, die gar nicht von Ihnen stammen, die man Ihnen ausgesetzt gemacht hat? Haben Sie manchmal den Eindruck, dass bestimmte Gedanken nicht Ihre eigenen sind? Haben Sie das Gefühl, Ihre Gedanken werden von anderen (z.B.
57. Gedankenengebung	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben Sie das Gefühl, Ihre Gedanken werden von anderen (z.B.

6/11

Abbildung A.62: AMDP Seite 5

Zürcher Stufenplansstudie

58. and. Fremdbeeinfluss.-Erfab.	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> aussergewöhnlichen Mächten oder Personen) beeinflusst oder gelenkt? (Falls ja, genau schildern lassen) Manche Menschen haben gelegentlich das Gefühl, hypnotisiert zu werden, gleichsam ferngesteuert zu sein. Können Sie ein solches Gefühl auch? FALLS JA: Können Sie mir dies bitte etwas genauer beschreiben? Haben Sie sonst irgendwas das Gefühl, von anderen gesteuert oder beeinflusst zu werden? (Beispiele nennen, z.B. bestrahlt oder hypnotisiert zu werden)
Einstiegsfrage:							<ul style="list-style-type: none"> Können Sie mir berichten, wie es Ihnen in den letzten 3 bis 4 Tagen von der Stimmung und vom Befinden her ging?
Störungen der Affektivität							
59. ratlos	F	0	1	2	3	4	Dieses Symptom ist meist aus dem Verhalten zu schliessen und muss dann näher exploriert werden. <ul style="list-style-type: none"> Ich habe den Eindruck, dass Sie im Augenblick gar nicht so recht wissen, was los ist. Ich habe den Eindruck, dass Sie sich im Augenblick nicht so recht zurechtfinden, stimmt das?
60. Gefühl der Gefühlslosigkeit	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Hat sich irgendwas in Ihrem Gefühlsleben verändert? WENN JA: Können Sie mir das näher beschreiben? Wie kann ich mir das vorstellen? Können Sie die Vielfalt der unterschiedlichen Gefühle von grosser Freude über Ärger bis Trauer im Augenblick spüren? (Falls sich etwas verändert hat) Können Sie dies genauer beschreiben? Können Sie traurig sein oder sich freuen? Oder fühlen Sie sich eher innerlich wie leer? Können Sie Gefühle für andere empfinden, lachen, oder weinen? Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Gefühle wie abgestorben oder versteinert sind (innerlich leer, tot, starr)? Können Sie weinen, wenn Sie traurig sind? Evtl. ist es notwendig, Beispielsituationen zu nennen: (z.B. Können Sie sich z.B. freuen, wenn Besuch kommt).
61. affektiv	F	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Wie fühlen Sie sich insgesamt körperlich? (Wichtig: möglichst genau beschreiben lassen) Haben Sie das Gefühl, dass Ihre Lebendigkeit, Ihr Schwung, Ihre Frische sich verringert haben? Fühlen Sie sich eher niedergeschlagen, kraftlos, schlapp oder müde? Fühlen Sie sich körperlich fit oder wie würden Sie es mit eigenen Worten beschreiben?
62. Störung der Vitalgefühle	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Wie fühlen Sie sich im Augenblick von der Stimmung her? Wie würden Sie Ihre augenblickliche Stimmung beschreiben? Sind Sie traurig? Fühlen Sie sich niedergeschlagen? Können Sie sich vorstellen, dass alles wieder gut wird? Wenn Sie in die Zukunft schauen, was meinen Sie, wird es wieder aufwärts gehen mit Ihnen? Mit welchem Gefühl sehen Sie in die Zukunft?
63. deprimiert	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Wie fühlen Sie sich im Augenblick etwas verstimmt und misstrauisch, ist das richtig so? Sind Sie im Augenblick irgendwie schlecht gelaunt?
64. hoffnungslos	S	0	1	2	3	4	Dieses Symptom ist hauptsächlich zu beobachten. Es kann jedoch auch nachgefragt werden: <ul style="list-style-type: none"> Ich spüre im Augenblick eine gewisse Gereiztheit bei Ihnen. Stimmt das?
65. ängstlich	SF	0	1	2	3	4	Dieses Symptom kann im Zusammenhang mit Phobien exploriert werden. <ul style="list-style-type: none"> Ängstigen Sie sich im Augenblick mehr als üblich? FALLS JA: Geben Sie bitte ein Beispiel. Gab es in den letzten Tagen Gefühle von Ängstlichkeit? (Wenn ja, genau schildern lassen und auch nach spezifischen auslösenden Situationen fragen im Hinblick auf Phobien.) Haben Sie Angst, weil Sie erwarten, dass etwas Schlimmes passieren könnte? Kennen Sie auch plötzliche Anfälle oder Attacken von Angst, bei denen Sie sich sehr unwohl fühlen?
66. euphorisch	SF	0	1	2	3	4	Dieses Symptom ist gut zu beobachten und kann im Zusammenhang mit Symptom 72 „gesteigerte Selbstwertgefühle“ exploriert werden. Wenn sich Hinweise ergeben, genauer nachfragen: <ul style="list-style-type: none"> Fühlen Sie sich z. Zt. besonders froh, fast euphorisch? Wie ist Ihre Stimmung? Sind Sie z. Zt. besonders gut gelaunt? Ich habe das Gefühl, Sie sind im Augenblick besonders gut gestimmt, ist das richtig?
67. dysphorisch	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Ich empfinde Sie im Augenblick etwas verstimmt und misstrauisch, ist das richtig so? Sind Sie im Augenblick irgendwie schlecht gelaunt?
68. gereizt	SF	0	1	2	3	4	Dieses Symptom ist hauptsächlich zu beobachten. Es kann jedoch auch nachgefragt werden: <ul style="list-style-type: none"> Ich spüre im Augenblick eine gewisse Gereiztheit bei Ihnen. Stimmt das?

7/11

Abbildung A.63: AMDP Seite 6

Zürcher Stufenplansstudie

69. innerlich unruhig	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben Sie in der letzten Zeit bemerkt, dass Sie bestimmte Dinge schnell nerven. Sie irritiert in die Luft (an die Decke) gehen? Können Sie mir beschreiben, wie es in Ihrem Inneren aussieht? Fühlen Sie sich innerlich aufgewühlt? Spüren Sie eine starke Spannung oder Unruhe?
70. klagsam/jammrig	F	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Wie sieht es im Augenblick mit Ihrem Selbstvertrauen, Selbstbewusstsein aus? Hat Ihr Leistungsvermögen nachgelassen? Gelingen Ihnen Dinge heute nicht mehr so wie früher? (Wenn ja, Beispiele nennen lassen) Glauben Sie manchmal, dass Sie weniger wert sind als andere Menschen? Wie schätzen Sie selbst Ihre Leistungsfähigkeit ein?
71. Insuffizienzgefühle	S	0	1	2	3	4	Kann schon bei Symptom 68 „euphorisch“ exploriert werden. <ul style="list-style-type: none"> Trauen Sie sich im Augenblick besonders viel zu? Fühlen Sie sich besonders stark und leistungsfähig? Sind Sie selbstbewusster geworden? Haben Sie besondere Pläne?
72. gesteigerte Selbstwertgefühle	S	0	1	2	3	4	Dieses Symptom kann im Zusammenhang mit Symptom 26 „Grübeln“ exploriert werden. <ul style="list-style-type: none"> Gibt es etwas, was Sie sich vornehmen? Machen Sie sich Gedanken darüber, etwas falsch gemacht zu haben? Manchmal fühlen sich Patienten im Zusammenhang mit bestimmten Ereignissen oder Begebenheiten schuldig, auch wenn diese viele Jahre zurückliegen. Haben Sie z. Zt. derartige Gefühle oder werfen Sie sich ganz bestimmte Dinge vor? Haben Sie Gewissensbisse? FALLS JA: Wie sehen diese aus? Worin geht es dabei? Fühlen Sie sich für bestimmte Taten, Dinge oder Gedanken verantwortlich? (Beispiele: andere enttäuscht zu haben). Sind Sie besonders kritisch mit sich selbst? Fürchten Sie, nicht genug Geld zum Lebensunterhalt zu haben? Ist Ihre Rente (Verdienst, Einkommen) ausreichend?
73. Schuldgefühle	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Können Sie vor, dass Sie manchmal ganz gegenständliche Gedanken oder Gefühle gleichzeitig denken oder fühlen misstun? (Falls ja, Beispiele nennen lassen. Jemanden gleichzeitig lieben und hassen).
74. Verarmungsgefühle	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Können Sie vor, dass Sie manchmal ganz gegenständliche Gedanken oder Gefühle gleichzeitig denken oder fühlen misstun? (Falls ja, Beispiele nennen lassen. Jemanden gleichzeitig lieben und hassen).
75. ambivalent	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Können Sie vor, dass Sie manchmal ganz gegenständliche Gedanken oder Gefühle gleichzeitig denken oder fühlen misstun? (Falls ja, Beispiele nennen lassen. Jemanden gleichzeitig lieben und hassen).
76. Parathymie	F	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Falls beobachtet, gezielt nachfragen. Haben Sie bemerkt, dass sich Ihre Stimmung manchmal von einer Minute zur anderen verändert? Haben Sie erlebt, dass Ihre Stimmung sehr rasch hin- und herschwankt und dass Sie sich gar nicht dagegen wehren können? Sind Sie leicht verletzt und bewegt? Müssen Sie in letzter Zeit bei Anlässen weinen, bei denen das sonst nicht der Fall war? (evtl. Beispiele geben wie Spieltime sehen, Abspielen der Nationalhymne). Bei Verdacht bestimmte auslösende Situationen oder Themen (sog. „Trigger“) mehrfach vorgeben.
77. affektlos	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben Sie bemerkt, bestimmte Gefühle manchmal gar nicht richtig kontrollieren zu können? Dass Sie z.B. gar nicht mehr aufhören können zu weinen. Von Ihren Gefühlen ganz überwältigt werden?
78. affektinkontinent	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben Sie bemerkt, bestimmte Gefühle manchmal gar nicht richtig kontrollieren zu können? Dass Sie z.B. gar nicht mehr aufhören können zu weinen. Von Ihren Gefühlen ganz überwältigt werden?
79. affektstarr	F	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben Sie bemerkt, bestimmte Gefühle manchmal gar nicht richtig kontrollieren zu können? Dass Sie z.B. gar nicht mehr aufhören können zu weinen. Von Ihren Gefühlen ganz überwältigt werden?
Einstiegsfrage:							<ul style="list-style-type: none"> Ich möchte jetzt mit Ihnen darüber sprechen, wie es mit Ihrer Energie und Initiative bestellt ist, bestimmte Dinge zu tun. Wie sieht es im Augenblick mit Ihren Aktivitäten während des Tages aus? Können Sie mir bitte einmal einen normalen Tagesablauf von Ihnen beschreiben? Was machen Sie so alles?
Antriebs- und psychomotorische Störungen							
80. antriebsarm	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Wie steht es mit Ihrem Schwung, Ihrer Talkraft, Ihrem Unternehmungsgest? (alternativ: Elan) Worin haben Sie in den letzten Tagen Ihre Zeit verbracht? Sind Sie in gewohnter Weise aktiv?
81. antriebsgehemmt	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu etwas durchzusetzen, sich aufzuraffen? Fühlen Sie sich in Ihrer Talkraft irgendwie gebremst, als wenn wie beim Auto die Handbremse angezogen ist? Brauchen Sie für alles mehr Kraft als üblich, als ob Sie gegen einen Widerstand angetrieben müssten? Gehen Ihnen z. Zt. alltägliche Dinge schwerer von der Hand?
82. antriebsgesteigert	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none"> Dieses Symptom kann auch im Zusammenhang mit „sozialer Unmündigkeit“ exploriert werden.

8/11

Abbildung A.64: AMDP Seite 7

Abbildung A.65: AMDP Seite 8

Zürcher Stufenplansstudie

83. motorisch unruhig	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Sind Sie z. Zl. aktiver als gewöhnlich, besonders unternehmungslustig?• Unternehmen Sie mehr Dinge als sonst?Dieses Symptom ist insbesondere während des Gesprächs zu beobachten. Es muss jedoch auch nachgefragt werden, wie es in anderen Situationen ist (z.B. auf der Station).• Fällt es Ihnen schwer, auf einem Platz ruhig zu sitzen?• Müssen Sie öfter auf- und ablaufen, weil Sie so unruhig sind?• Fällt es Ihnen manchmal schwer, ruhig im Bett liegen zu bleiben?• Haben andere Ihnen schon einmal gesagt, dass Sie etwas zappelig sind?
84. Parakinesen	F	0	1	2	3	4	
85. manierterbizar	F	0	1	2	3	4	
86. theatralisch	F	0	1	2	3	4	
87. multielisch	F	0	1	2	3	4	
88. logorhisch	F	0	1	2	3	4	
Bei Verdacht kann nachgefragt werden:							
<ul style="list-style-type: none">• Mir scheint, Sie sprechen mehr als üblich? Könnte das stimmen?• Mir fällt auf, dass Sie sehr viel reden. Haben andere das auch schon zu Ihnen gesagt?							
Einleitungsfrage: • Manche Menschen fühlen sich regelmäßig zu bestimmten Tageszeiten – morgens oder abends – besser bzw. schlechter. Können Sie solche regelmäßigen Veränderungen der Befindlichkeit auch? • Gibt es Tageszeiten, an denen Sie sich besonders schlecht oder gut fühlen? • Sie haben mir vorher darüber berichtet, wie Ihre momentane Stimmung ist. Ist dieser Zustand morgens und abends immer gleich oder ändert sich dieser über den Tag hinweg (im Laufe des Tages) irgendwie?							
Circadiane Besonderheiten							
89. morgens schlechter	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Fühlen Sie sich morgens schlechter als abends?
90. abends schlechter	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Geht es Ihnen eher abends schlechter im Vergleich zum Morgen?
91. abends besser	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Oder geht es Ihnen eher abends besser?
Einleitungsfrage: • Ich möchte Sie jetzt noch einige Dinge fragen, die wir bisher noch nicht angesprochen haben.							
Andere Störungen							
92. sozialer Rückzug	SF	0	1	2	3	4	Wird am besten bei Abklärung des Antriebs mit überprüft. <ul style="list-style-type: none">• Treffen Sie sich noch genauso oft wie üblich mit Ihren Freunden?• Suchen oder vermeiden Sie z. Zl. die Gesellschaft anderer häufiger als gewöhnlich?• Können Sie mir berichten, wie z. Zl. Ihre Kontakte zu anderen Menschen sind? (evtl. erläutern: eher zurückgezogen oder mehr Kontakt als normalerweise?)
93. soziale Untriebigkeit	SF	0	1	2	3	4	Wird am besten bei Abklärung des Antriebs mit überprüft. <ul style="list-style-type: none">• Unternehmen Sie in letzter Zeit häufiger als üblich etwas mit anderen Menschen? FALLS JA: Können Sie mir bitte näher erklären? Bei Beobachtung von euphorischen und logorhischen Verhalten kann sich die Frage zu diesem Symptom anschliessen:• Ich könnte mir vorstellen, dass Sie z. Zl. eher häufig mit Freunden/Bekannten zusammenstreffen, mehr Kontakt zu anderen Menschen haben. Kann das sein? (Beispiel nennen lassen)• Sind Sie in letzte Zeit häufig in Streik mit anderen Menschen geraten? Haben Sie mehr geschimpft, was sonst nicht Ihre Art ist?• Sind Sie manchmal sogar wegen Kleinigkeiten mit anderen aneinander geraten?
94. Aggressivität	SF	0	1	2	3	4	Wird am besten bei Abklärung der Stimmung mit überprüft. <ul style="list-style-type: none">• Können Sie solche Gedanken, wie dass das Leben nicht mehr lebenswert ist, dass es am besten wäre, tot zu sein?• Denken Sie in ihrer jetzigen Situation daran, „Schluss zu machen“, sich umzubringen?• Haben Sie gelegentlich einfach den Wunsch, nicht mehr da zu sein?• Haben Sie in den letzten Tagen den Gedanken gehabt, es wäre auch gut, einfach nicht mehr aufzuwachen?• Haben Sie in letzter Zeit einen Suizidversuch vorbereitet oder unternommen?
95. Suizidalität	SF	0	1	2	3	4	Wird am besten bei Abklärung der Stimmung mit überprüft. <ul style="list-style-type: none">• Können Sie solche Gedanken, wie dass das Leben nicht mehr lebenswert ist, dass es am besten wäre, tot zu sein?• Denken Sie in ihrer jetzigen Situation daran, „Schluss zu machen“, sich umzubringen?• Haben Sie gelegentlich einfach den Wunsch, nicht mehr da zu sein?• Haben Sie in den letzten Tagen den Gedanken gehabt, es wäre auch gut, einfach nicht mehr aufzuwachen?• Haben Sie in letzter Zeit einen Suizidversuch vorbereitet oder unternommen?
96. Selbstbeschädigung	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Haben Sie sich in letzter Zeit irgendwelche Verletzungen selbst zugefügt?
97. Mangel an Krankheitsgefühl	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Fühlen Sie sich im Augenblick krank?• Meinen (glauben) Sie, dass Sie krank sind?
98. Mangel an Krankheitsinsicht	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Können Sie, dass alles, worüber wir bisher gesprochen haben, etwas mit Krankheit zu tun hat – eine psychische Krankheit ist?• Ihre Beschwerden, die Sie mir geschildert haben, könnten diese Zeichen einer psychischen Erkrankung sein?

9/11

Zürcher Stufenplansstudie

99. Ablehnung der Behandlung	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Oder haben Sie eine andere Erklärung dafür?
Beim Erstinterview: <ul style="list-style-type: none">• Wir glauben, dass Sie krank sind und behandelt werden müssen. Was meinen Sie, können Sie sich auf eine Behandlung einlassen?							
Beim Wiederholungsinterview: <ul style="list-style-type: none">• Meinen Sie, dass es richtig ist, dass Sie auch weiterhin behandelt werden müssen?• Sie sind jetzt seit einigen Wochen bei uns in Behandlung. Meinen Sie, dass eine Behandlung gut (richtig) für Sie ist?							
100. pflegebedürftig	SF	0	1	2	3	4	Hier kommt es auch auf die Berichte von Angehörigen bzw. dem Pflegepersonal an (z.B. behaupten Demente oft, alles zu können, obwohl dies objektiv nicht der Fall ist). <ul style="list-style-type: none">• Benötigen Sie zur Bewältigung alltäglicher Anforderungen (z.B. sich waschen, anziehen) Hilfe von anderen?• Müssen andere Ihnen helfen, um mit dem täglichen Leben fertig zu werden (z.B. sich anzuziehen)?
R1- bis R14-Symptome							
R1		0	1	2	3	4	
R2 etc.		0	1	2	3	4	
Befundunsicherheit							
Somatischer Befund							
Einleitungsfrage: • Haben Sie zuletzt irgendwelche körperliche Beschwerden? • Haben dem Gefühl einer schlechten Stimmung (o. Ä.) berichtet Patienten häufig auch über körperliche Beschwerden. Haben Sie solche auch? WENN JA: Welche?							
Schlaf- und Vigilanzstörungen							
101. Einschlafstörungen	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Können Sie mir näher beschreiben wie es im Augenblick mit Ihrem Schlaf klappt? Im Anschluss daran gezielter nachfragen (Einschlafen, Durchschlafen, Verkürzung der Schlafdauer, Früherwachen).• Wann sind Sie in letzter Zeit immer ins Bett gegangen? Konnten Sie dann gleich einschlafen? WENN JA: Wie lange haben Sie so wach gelegen?
102. Durchschlafstörungen	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Nachdem Sie eingeschlafen sind, konnten Sie durchschlafen oder sind Sie zwischendurch wieder aufgewacht?
103. Verkürzung der Schlafdauer	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Schlafen Sie z. Zl. weniger als wenn es Ihnen gut geht?
104. Früherwachen	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Wann wachen Sie gegen Morgen auf? Ist das früher als sonst? Können Sie dann noch einmal wieder einschlafen?
105. Müdigkeit	SF	0	1	2	3	4	
Appetenzstörungen							
106. Appetit vermindert	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Wie steht es im Augenblick mit Ihrem Appetit? Können Sie mit Freude essen, trinken?
107. Appetit vermehrt	S	0	1	2	3	4	
108. Durst vermindert	S	0	1	2	3	4	
109. Sexualität vermindert	S	0	1	2	3	4	
Gastrointestinale Störungen							
110. Hyperalivation	SF	0	1	2	3	4	
111. Mundtrockenheit	S	0	1	2	3	4	
112. Übelkeit	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Haben Sie in den letzten Tagen das Gefühl von Übelkeit bei sich beobachtet?
113. Erbrechen	SF	0	1	2	3	4	
114. Magenbeschwerden	S	0	1	2	3	4	
115. Obstipation	S	0	1	2	3	4	
116. Diarrhoe	S	0	1	2	3	4	
Kardio-respiratorische Störungen							
117. Atembeschwerden	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Haben Sie in den letzten Tagen Beschwerden beim Atmen beobachtet? Zum Beispiel das Gefühl erlebt, nicht richtig durchatmen zu können oder sogar Ersticken/enge Gefühle erlebt?
118. Schwindel	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• War Ihnen in den letzten Tagen manchmal schwindelig? FALLS JA: In welchen Situationen war dies?
119. Herzklopfen	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Spüren Sie manchmal Ihr Herz besonders stark? FALLS JA: Können Sie das genauer beschreiben? Gab es in letzter Zeit irgendwelche Probleme mit

10/11

Abbildung A.66: AMDP Seite 9

Zürcher Stufenplansstudie

120. Herzdruck	S	0	1	2	3	4	dem Herzen?
Andere vegetative Störungen							
121. Akkomodationsstörungen	S	0	1	2	3	4	
122. Schwitzen vermehrt	SF	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Haben Sie in den letzten Tagen mehr als sonst geschwitzt? FALLS JA: In welchen Situationen war das?
123. Seborrhoe	SF	0	1	2	3	4	
124. Miktionsstörungen	S	0	1	2	3	4	
125. Menstruationsstörungen	S	0	1	2	3	4	
Weitere Störungen							
126. Kopfschmerz	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Haben Sie gegenwärtig irgendwelche Beschwerden im Kopfbereich? FALLS JA: Können Sie diese näher beschreiben?
127. Rückenbeschwerden	S	0	1	2	3	4	
128. Schweregefühl in den Beinen	S	0	1	2	3	4	
129. Hitzegefühl	S	0	1	2	3	4	<ul style="list-style-type: none">• Oder gab es manchmal (auch) Gefühle von aufsteigender Hitze oder Hitzewallungen?
130. Frösteln	S	0	1	2	3	4	
131. Konversions Symptome	SF	0	1	2	3	4	
Neurologische Störungen							
132. Rigor		0	1	2	3	4	
133. Muskeltonus erniedrigt		0	1	2	3	4	
134. Tremor		0	1	2	3	4	
135. Dyskinesien		0	1	2	3	4	
136. Hypokinesien		0	1	2	3	4	
137. Akathisie		0	1	2	3	4	
138. Ataxie		0	1	2	3	4	
139. Nyctismus		0	1	2	3	4	
140. Parästhesien		0	1	2	3	4	
R1- bis R7 Symptome							
R1		0	1	2	3	4	
R2		0	1	2	3	4	
R3		0	1	2	3	4	
R4		0	1	2	3	4	
R5		0	1	2	3	4	
R6		0	1	2	3	4	
R7		0	1	2	3	4	
Seitendifferenz							
<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja							
Cerebrale Krampfanfälle							
<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja							
Messwerte:							
Schluss: • Sie haben mir berichtet, dass Sie... Habe ich Sie da richtig verstanden? • Gibt es für Sie noch wichtige Dinge, Beschwerden oder Probleme, über die Sie noch nicht berichtet haben, über die wir noch nicht gesprochen haben? • Gibt es für Sie noch offene Fragen oder unklare Punkte? • Gibt es für Sie noch etwas Wichtiges, das wir bisher noch nicht angesprochen haben? • Habe ich irgendetwas vergessen zu fragen, was Ihnen aber wichtig ist und was ich noch wissen sollte, um Sie besser zu verstehen?							

11/11

Abbildung A.68: AMDP Seite 11

Abbildung A.67: AMDP Seite 10

ENDE

Abbildung A.69: Letzte Seite

B Eidesstattliche Versicherung und Lebenslauf

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäss aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Ich weiss, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Ort, Datum

Unterschrift

Anmerkung zu den Abbildungen: Alle Abbildungen und Graphiken sind eigene Entwürfe und wurden speziell für diese Arbeit konzipiert. Die Abbildungen mit medizinischem Inhalt wurden mit Hilfe einzelner Cliparts von «Servier Medical Art 2009, Les Laboratoires Servier, München, Deutschland» <http://www.servier.de> und der Software «OmniGraffle» (5.2 beta 5) von «The Omni Group 2009, Omni Development, Seattle, WA, USA» für Macintosh-Rechner OS X 10.5.6 <http://www.omnigroup.com> bzw. mit dem kürzlich veröffentlichten «OmniGraphSkretcher» (beta 5) für die jeweiligen Graphen und SPSS-Ausdrücke produziert.

Anmerkung zum Literaturverzeichnis: Das Literaturverzeichnis wurde in weitgehender Übereinstimmung mit den Regelungen der fünften Auflage des «Publication Manual» der *American Psychological Association* (American Psychological Association, 2001) sowie den Richtlinien zur Manuskriptgestaltung der *Deutschen Gesellschaft für Psychologie* erfasst (Deutsche Gesellschaft für Psychologie, 2007).

Anmerkungen zum Layout: Die Arbeit wurde mit dem Textsatzsystem L^AT_EX (TeXShop 2008 Version 2.18 für Macintosh-Rechner, www.texshop.org) gestaltet (Schlager & Thibud, 2007).

Internetseiten: Letzter Zugriff der aufgeführten Internetadressen ist der 03.08.2009.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
